

DIE 133 - XENON - MUSKELCLEARANCE
ALS PRÜFFPARAMETER
FÜR DIE WIRKUNG
VON O- β -HYDROXYETHYL - RUTOSIDE
BEI PHLEBOLOGISCHEN
PROBLEMPATIENTEN

Francesca Pflüger

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK INNENSTADT DER
UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DIREKTOR: PROF. DR. E. BUCHBORN

DIE 133 - XENON - MUSKELCLEARANCE ALS PRÜFFPARAMETER
FÜR DIE WIRKUNG VON O - β - HYDROXYETHYL - RUTOSIDE
BEI PHLEBOLOGISCHEN PROBLEMPATIENTEN

INAUGURAL - DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN
AN DER LUDWIG - MAXIMILIAN - UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON
FRANCESCA PFLÜGER

AUS
MÜNCHEN

MÜNCHEN 1986

MIT GENEHMIGUNG DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

BERICHTERSTATTER: Prof. Dr. med. K. Kopetz

MITBERICHTERSTATTER: Prof. Dr. med. E. Buchborn

DEKAN: Prof. Dr. med. W. Spann

TAG DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG: 30.05.1986

Meiner lieben Mutter



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547928_0017

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung
1.1	Wirkung von 0 - β - Hydroxyethyl-rutoside
2	Methodik
2.1	Messung der venösen Boluswanderungsgeschwindigkeit, vB
2.2	133 - Xenon - Muskelclearance
2.2.1	Aktivitätsmessung (Beschreibung der Methodik)
2.2.2	Versuchsaufbau
2.2.3	Theoretische Grundlagen der einzelnen Versuchsabschnitte
2.2.4	Normalwerte
2.2.5	Aufschlüsselung der statistischen Methoden
3	Patientengut
3.1	Einteilung in Gruppen nach der Boluswanderungsgeschwindigkeit
3.2	Unterteilung in Verum-Placebogruppe
3.3	Alters- und Geschlechtsverteilung
4	Ergebnisse
4.1	Einzelwerte
4.2	Ruhedurchblutung vor reaktiver Hyperämie, Rv
4.2.1	Verum-Gruppen
4.2.2	Placebo-Gruppen
4.3	Ruhedurchblutung nach reaktiver Hyperämie, Rn
4.3.1	Verum-Gruppen
4.4	Größe der reaktiven Hyperämie, Rh
4.4.1	Verum-Gruppen
4.4.2	Placebo-Gruppen
4.5	Dauer der reaktiven Hyperämie, D
4.5.1	Verum-Gruppen
4.5.2	Placebo-Gruppen
4.6	Umfänge der Extremitäten
4.7	Klinische Meßparameter
4.8	Subjektive Wirkung und Nebenwirkung der Medikation

- 5 Vergleich der statistisch ausgewerteten Meßparameter
zwischen den einzelnen Gruppen
- 5.1 Ruhedurchblutung vor reaktiver Hyperämie, R_v
- 5.2 Ruhedurchblutung nach reaktiver Hyperämie, R_n
- 5.3 Größe der reaktiven Hyperämie, rH
- 5.4 Dauer der reaktiven Hyperämie, D
- 5.5 Boluswanderungsgeschwindigkeit, vB
- 6 Signifikanzberechnung, abhängig von bestimmten Auswahl-
kriterien
- 6.1 Signifikanzberechnung, ausgewählt nach kleinerer
Boluswanderungsgeschwindigkeit
- 6.2 Signifikanzberechnung, ausgewählt nach kleinerer Hyperämie
- 7 Korrelation
- 8 Diskussion der Ergebnisse
- 9 Zusammenfassung
- 10 Literaturverzeichnis
- Lebenslauf

1. Einleitung

Die Zahl der Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen wird in den zivilisierten Ländern ständig größer.

Zum einen dürften die vermehrten Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Hyperalimentation, und daraus resultierende Adipositas -insbesondere für arterielle Durchblutungsstörungen- verantwortlich sein.

Auf der anderen Seite bewirken einseitige Belastungen -langes Stehen im Beruf, länger anhaltendes Sitzen sowie Bewegungsarmut- insgesamt eine erhebliche Zunahme venöser Durchblutungsstörungen.

Dies trifft insbesondere für Frauen im mittleren Lebensalter zu; daß dabei eine hormonelle Komponente mit eine Rolle spielt, erscheint wahrscheinlich.

Erwähnt werden sollte in diesem Zusammenhang die regelmäßige, jahrelange Einnahme von Antikonzeptiva, außerdem scheint bei entsprechend disponierten Frauen die Anzahl der Schwangerschaften einen begünstigenden Einfluß auf die Entstehung venöser Abflusstörungen aus den unteren Extremitäten auszuüben.

Nachdem heute unter anderem mit der $^{133}\text{-Xenon}$ -Isotopen-Methode eine relativ rasch durchzuführende, reproduzierbare und den Patienten wenig belastende Methode vorliegt, ist es möglich, eine exaktere Diagnostik im Sinne einer Stadieneinteilung durchzuführen, sowie den Einsatz entsprechender Therapeutika auf ihre Wirksamkeit hin zu prüfen.

Aufgabe vorliegender Arbeit war es, an einem Kollektiv venenerkrankter Patienten im Vergleich zu einem Normalkollektiv zum einen mit Hilfe der Isotopenmethode eine Stadieneinteilung vorzunehmen, und zum anderen im Vergleich mit einer Placebogruppe die Wirksamkeit der Substanz $\text{O} - \beta - \text{Hydroxyethyl-rutoside}$ hinsichtlich ihrer Verbesserung der venösen Insuffizienz zu prüfen. (Randomisierte Doppelblindstudie)

1.1 Wirkung von O - β - Hydroxyethyl-rutoside

Viele der heute gebräuchlichen Medikamente zur Behebung peripherer Durchblutungsstörungen basieren auf der Überlegung, eine maximale Gefäßerweiterung, d.h. eine Herabsetzung des peripheren Gefäßwiderstandes erzeuge eine Besserung der Durchblutung.

Daß dies für die MDB nicht zutrifft, beweisen die Versuche mit den reinen Nikotinsäurepräparaten, die bekanntlich in hohen Dosen einen drastischen Blutdruckabfall, einen mehr oder weniger ausgeprägten Flush (d.h. Erweiterung durch β -Rezeptoren-Erregung und Sympatikusausschaltung der Hautgefäße, GOODMAN, GILMAN (10) hervorrufen, und kaum eine Besserung, sondern meist eine Verschlechterung der MDB (Muskeldurchblutung) bewirken.

GOTTSTEIN, FELIX, FLAD, SEDLMEYER (11),

Zerkowitz, HOPPE, BUBLITZ (43)

Heute ist man allgemein der Ansicht, daß vorwiegend die Stimulierung der β -Rezeptoren der Blutgefäße im Muskel eine Dilatation und meist eine signifikante Erhöhung des Blutstromvolumens bewirken, BROWNEE (4). Auf diesem Prinzip basieren heute viele Präparate, wobei man glaubt, daß grundsätzlich ein suffizientes Herz zur speziellen Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen notwendig ist. Daß es heute noch kein Medikament gibt, welches die "optimalen Bedingungen" zur kausalen Therapie in der Peripherie erfüllen kann, liegt primär daran, daß über die Ätiologie der peripheren Gefäßaffektionen noch relativ wenig bekannt ist, und zum anderen die Endstrombahn im Speziellen noch wenig erforscht ist; SCHMID-SCHÖNBEIN (37).

Eine exakte therapiebezogene Trennung von Haut- und Muskeldurchblutung ist bei den meisten Meßmethoden nicht möglich, deshalb ist bei fast allen Präparaten die Tendenz zu erkennen über eine Verbesserung der Hautdurchblutung durch Shunts sekundär die MDB zu beeinflussen und ihre Vergrößerung zu erreichen.

Erstmals die ^{133}Xe -Muskeldurchblutungsmessung erfüllt die Bedingung nur die Muskeldurchblutung zu erfassen.

Nach VASOAKTIVE PHARMAKOTHERAPIE (44) muß ein gefäßwirksames Präparat für die MDB folgende Bedingungen erfüllen:

- a) Der zentrale Blutdruck bzw. der arterielle Mitteldruck darf nicht absinken.
- b) Der Herzmuskel muß suffizient bzw. digitalisiert sein.

Weiterhin muß der Patient für eine erfolgversprechende Behandlung folgende Bedingungen erfüllen:

- c) Es dürfen keine Kreislaufengpässe vorhanden sein (Klappenstenosen, eingeengte Lungenstrombahn, Leberzirrhose)
- d) Es müssen Kollateralen zwischen Haut und Muskel bestehen, falls man die Muskeldurchblutung bessern will, denn Hautgefäße lassen sich leichter beeinflussen.

Schon diese kleine Aufstellung zeigt die therapeutischen Schwierigkeiten auf, denn a) und b) können sicher erfüllt werden; für Patienten, bei denen Punkt c) zutrifft, wäre konsequenterweise eine Therapie widersinnig, und d) läßt sich -wenn überhaupt- dann nur sehr schwierig und zeitraubend nachweisen.

Im Folgenden soll der Wirkstoff O - β -Hydroxyethyl-rutoside näher beschrieben werden.

Dem O - β - Hydroxyethyl-rutoside, im folgenden kurz HR genannt, werden folgende Wirkungen zugeschrieben:

- a) Einfluß auf die Gefäßwand

HR greift in die Pathogenese von Entzündung und Ödem ein. Es erhält den primären Energiestoffwechsel der belasteten Endothelzelle in der Gefäßwand, bringt die überschüssenden lysosomalen Enzymaktivitäten wieder in den physiologischen Bereich, normalisiert das ödematöse interstitielle Bindegewebe auf der Transitstrecke Endothel-Basalmembran.

b) Einfluß auf die Endstrombahn

HR vermindert die erhöhte Kapillarfiltration (bei Ödem-
bildung) und führt so zu vermehrter Rückresorption.

c) Einfluß auf die Fließeigenschaften des Blutes

Die Mikrorheologie des Blutes wird auf zweierlei Weise
positiv beeinflusst, SCHMID-SCHÖNBEIN (37):
Verzögerung der Aggregatbildung von Erythrozyten und Ver-
hütung des Sludge-Phänomens, außerdem schützt HR die
Erythrozyten gegen eine durch Laktazidose hervorgerufene
Erstarrung ihrer Membran und erhält somit die physiologische
Verformbarkeit der Erythrozyten auch bei metabolischer Azidose.
Dies fördert die Kapillardurchblutung und unterdrückt die
Neigung der Erythrozyten zur Geldrollenbildung. Die kapillare
Kreislaufzeit wird durch die Verbesserung der Fließfähigkeit
des Blutes verkürzt.

Am Modell "Bestrahlte Kaninchen-Ohrkammer" KLEMM (19) hat
man festgestellt, daß HR die Strahlenreaktion im gesunden
Umgebungsgewebe dämpft, Permeabilitätsstörungen zellulärer
Membranen reduziert und lokale Reparationsprozesse des Binde-
gewebes beschleunigt.

Diese protektive Wirkung gegen die Schädigung der terminalen
Strombahn beruht zum Teil auf einer Beeinflussung des
Hyaluronsäure-Hyaluronidase-Systems.

Besonders an Schleimhäuten, im Kopf-, Halsbereich fand man
einen wesentlichen Schutzeffekt auf die entzündlich-exsudativen
bzw. Hämorrhagischen Reaktionen, KLEMM (19).

Man stellt auch eine Besserung bei Mikroangiopathien am
Beispiel der Retinopathia diabetika fest, TSCHOPP (40).

Im Folgenden soll nun untersucht werden, ob HR
(Handelsname Veneruton*, Firma ZYMA) bei phlebologischen
Problempatienten durchblutungsfördernd wirkt.

Als Beurteilungskriterien verwendeten wir zum einen meßbare
Parameter wie

- Ruhedurchblutung vor reaktiver Hyperämie (Rv, ml/100g Muskel/60s)
- Ruhedurchblutung nach reaktiver Hyperämie (Rn, ml/100g/60s)
- Größe der reaktiven Hyperämie (rH, ml/100g/60s)
- Dauer der reaktiven Hyperämie (D, sec)
- Wanderungszeit des Aktivitätsbolus (vB, cm / s),

sowie weiterhin

- Beinumfangsmessungen von Ober- und Unterschenkel ()
(wobei 10 cm über der Oberkante Patella
und 20 cm unter der Oberkante Patella
gemessen wurde)

Subjektive Kriterien in Form von anamnestischen Angaben der
Patienten, wie

- Schmerzen, Krämpfe, müde Beine, Schweregefühl, Schwellungsge-
fühl, restless legs -

wurden in Schweregrade eingeteilt

- (0 = keine,
- 1 = leicht,
- 2 = mäßig,
- 3 = schwer),

um Vergleichbarkeit zu erreichen.

* "Venoruton intens"

2 Methodik

2.1 Messung der venösen Boluswanderungsgeschwindigkeit (vB)

Der Proband liegt waagrecht auf einer Untersuchungs-*liege*, zwei Blutdruckmanschetten werden an beiden Beinen kurz oberhalb der Sprunggelenke angebracht. Als Wegstrecke wird die Distanz oberer Rand der Staubinde - Leistenband an beiden Beinen ausgemessen und dokumentiert.

Danach werden die Kollimatoren nahezu in Hautkontakt von vorne über den Endpunkten der Wegstrecke angebracht, d.h. einmal am Oberrand der Staubinde, zum anderen über der v.femoralis in Höhe Leistenband.

Im Anschluß daran wird an beiden Beinen jeweils eine Fußrückenvene mit einer Verweilkanüle punktiert (Butterfly) und die Blutsäule im Kanülenschlauch mit physiologischer Kochsalzlösung freigespritzt.

Nach Lösen des Staubindendrucks wird an einer Extremität 50 Ci-133 Xenon als Bolus injiziert. Ein rasch ablaufender Linienschreiber registriert die von den Strahlensonden ermittelten Werte (als Meßgerät verwendeten wir einen Pickert-Dual Meßstand mit 1/2 Zoll Natrium-Jodid-Kristall). Auf den vom Linienschreiber aufgezeichneten Kurven (Abb. 3) wird der Injektionszeitpunkt markiert.

Aus der Zeit zwischen dem markierten Injektionszeitpunkt und dem Beginn des Aktivitätsanstiegs, der "first appearance time" und der Distanz der Kollimatoren (Wegstrecke) errechnet sich die Geschwindigkeit, mit der sich die Spitze des radioaktiven Bolus im Venensystem nach proximal bewegt.

Weiterhin wird der Zeitpunkt des endgültigen Maximalausschlages der Meßnadel, "constant appearance time", bestimmt, welcher nach einigen nicht zur Auswertung herangezogenen inkonstanten Ausschlägen der Meßnadel erreicht wird.

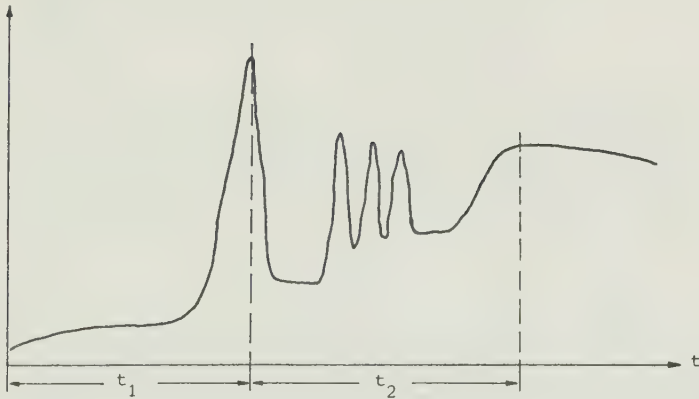
In gleicher Art und Weise wird am anderen Bein verfahren. Mit dieser Methode wird zum einen die Geschwindigkeit des am schnellsten fließenden venösen Blutanteils gemessen (maximale

Geschwindigkeit des venösen Rückstroms) sowie zum anderen annähernd das Blutstromzeitvolumen.

Ähnliche Meßmethoden bei Gesunden und Venenkranken wurden unter anderem verwendet von RIECKERT (34), SAMEK und BAKOS (36) sowie MAUBACH (26).

Abb. 1 Wanderung des Aktivitätsbolus, vB

Aktivitätsmessung
in cpm



t_1 ^ Flußgeschw.-tiefe
Beinvenen Δ vB

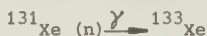
t_2 ^ Mischzeit Flußgeschwindigkeit
tiefe + oberflächliche B.-Ven.

2.2 133 - Xenon - Muskelclearance

Für die Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit wurde die Radioxenonmethode, auch 133-Xenon-Clearance oder Xenon-wash-out-Verfahren, angewendet. Diese Methode wurde erstmals von Lassen und Mitarbeiter (1) verwendet.

Über die physikalisch-technischen Grundlagen, über Radionuklide allgemein und über die Berechnung der Muskeldurchblutung wurde ausführlich von PECHARTSCHEK (2) und PFLEGHAR (3) berichtet, die bei ihren Untersuchungen in Anordnung und Ausführung ebenso wie in der vorliegenden Arbeit vorgingen. Es sollen hier nur einige wichtige Fakten wiederholt und ergänzt werden.

133-Xenon wird künstlich durch Beschuß mit thermischen Neutronen im Kernreaktor dargestellt. Die Reaktionsformel lautet:



Hierdurch wird das γ -strahlende Isotop gewonnen.

Die γ -Strahlung ist mittelweich und beträgt 81 keV.

Es handelt sich um einen γ -Zerfall, wobei ein Elektron und ein Neutrino frei werden:



Die physikalische Halbwertszeit beträgt 2,3 Tage.

Im menschlichen Organismus geht $^{133}_{\text{Xe}}$ als inertes Gas nur schwer Verbindungen mit Zellbestandteilen ein, es ist lediglich lipophil.

Es besteht eine nahezu ungehinderte Permeabilität durch die Membransysteme. Daher verteilt sich intramuskulär injiziertes $^{133}_{\text{Xe}}$ sofort und gleichmäßig über das Gewebe. Sein Abtransport ist ausschließlich eine Funktion der Durchblutung (4).

Die Elimination erfolgt über die Lunge. Von Vorteil für den Patienten ist die außerordentlich kurze biologische Halbwertszeit und damit die geringe Strahlenbelastung; mehr als 90 % der Aktivität werden mit der ersten Lungenpassage ausgeschieden.

Aufgrund der lipophilen Eigenschaft ist es jedoch nicht empfehlenswert, das Isotop in fettreiche Gewebe zu injizieren. Deshalb verwendet man an der unteren Extremität den fettarmen m. tibialis anterior für die Injektion.

2.2.1 Aktivitätsmessung (Beschreibung der Methodik)

Die Aktivität eines radioaktiven Präparates ist ein Maß für die Menge der Kerne, die pro Zeiteinheit in der Substanz zerfallen. Sie ist definiert durch den Differentialquotienten

$$A = \frac{dN}{dt} = \lambda \cdot N$$

wobei N die Anzahl der zur Zeit t vorhandenen radioaktiven Kerne und λ die Zerfallskonstante darstellt.

Nach dem internationalen Einheitssystem (SI) ist die Einheit für Aktivität 1 s^{-1} (= 1 Becquerel).

In der Praxis wird jedoch noch oft die Einheit 1 Ci (= 1 Curie) angewendet, welche der Aktivität von 1 g $^{226}\text{Radium}$ entspricht. Hierbei zerfallen $3,7 \cdot 10^{10}$ Atomkerne pro Sekunde.

$$1 \text{ Ci} = 3,7 \cdot 10^{10} \text{ s}^{-1}$$

Die bei der Radioxenonclearance interessierende Meßgröße ist die Aktivitätsänderung pro Zeiteinheit. Zur kontinuierlichen Messung der Aktivität wird ein Szintillationsdetektor verwendet. Dieser besteht aus einem 1/2 " Szintillationskristall aus Thalliumaktiviertem NaJ, einer Photokathode, einem Sekundärelektronenvervielfacher (Photomultiplier), linearem Verstärker, Impulshöhenanalysator und Registriereinrichtung.

Vom Radionuklid emittierte Gammaquanten erzeugen im Kristall Sekundärelektronen (Photoeffekt, Comptoneffekt), welche die Atome des Kristalls ionisieren. Diese angeregten Atome senden bei der Rückkehr in ihren Grundzustand Lichtquanten aus (Lumineszenz), die mit Hilfe des Sekundärelektronenvervielfachers in elektrische Impulse umgewandelt werden. Die Größe dieser Impulse ist der im Kristall absorbierten Strahlenenergie proportional. In mehreren Spannungsfeldern werden diese elektrischen Impulse um einen Faktor bis zu 10^6 verstärkt, so daß am Zählgerät ein meßbarer Spannungsimpuls erreicht wird.

Der Impulshöhenanalysator dient dazu, nur Impulse eines begrenzten Bereiches durchzulassen, die dem sog. Photopeak des verwendeten Radionuklids entsprechen. Der Einfluß von Streustrahlen (Compton-Continuum) und Umgebungsstrahlen wird dadurch verringert.

Die Aufzeichnung der Impulse erfolgte in unserem Falle mit einem mechanischen Schreibgerät, war aber auch akustisch oder durch Speicherung auf Magnetband möglich. Um eine kontinuierliche Kurve zu erhalten, wurden die Einzelimpulse über einen wählbaren Zeitraum (t_c = time constant) integriert.

Der auftretende statistische Fehler ist umso kleiner, je mehr Impulse pro Zeiteinheit integriert werden. Jedoch wird die Zählrate (cpm: counts per minute) nach oben begrenzt durch die Toleranzdosis beim Patienten. In dieser Arbeit wurde mit einer Zählrate von 10^5 cpm gearbeitet. Der statistische Fehler liegt hierbei bei 0,3 %.

Es ist zu beachten, daß die Impulsrate nicht identisch mit der Aktivität des radioaktiven Stoffes ist, da mit den verwendeten Meßgeräten nicht alle Zerfallsereignisse registriert werden können. Die Impulsrate ist jedoch proportional der Aktivität im Meßobjekt. Der Proportionalitätsfaktor, auch als Kalibrierungsfaktor bezeichnet, wird mit Hilfe eines Standardpräparates bekannter Aktivität ermittelt.

2.2.2 Versuchsaufbau

Gemessen wurde in dieser Versuchsreihe die Durchblutung des Musculus tibialis anterior an beiden unteren Extremitäten. Dazu liegt der Patient ausgestreckt in Rückenlage auf dem Untersuchungstisch (siehe Abb. 2).

An der Mitte beider Oberschenkel werden Druckmanschetten locker angelegt, die in Parallelschaltung mit einem Manometer verbunden sind. Über beiden M.tib.ant. wird im mittleren Drittel die Injektionsstelle für das ^{133}Xe markiert. Die Injektionsstellen sollen auf gleicher Höhe liegen.

Das ^{133}Xe ist in physiologischer NaCl-Lösung gelöst. Um die erwünschte Aktivität von 25-50 Ci pro Injektion zu erhalten, ist ein Volumen von 0,1 - 0,3 ml nötig. Die genau Menge ist aus einer Eichkurve ersichtlich, die Halbwertszeit und Alter des Nuklids berücksichtigt.

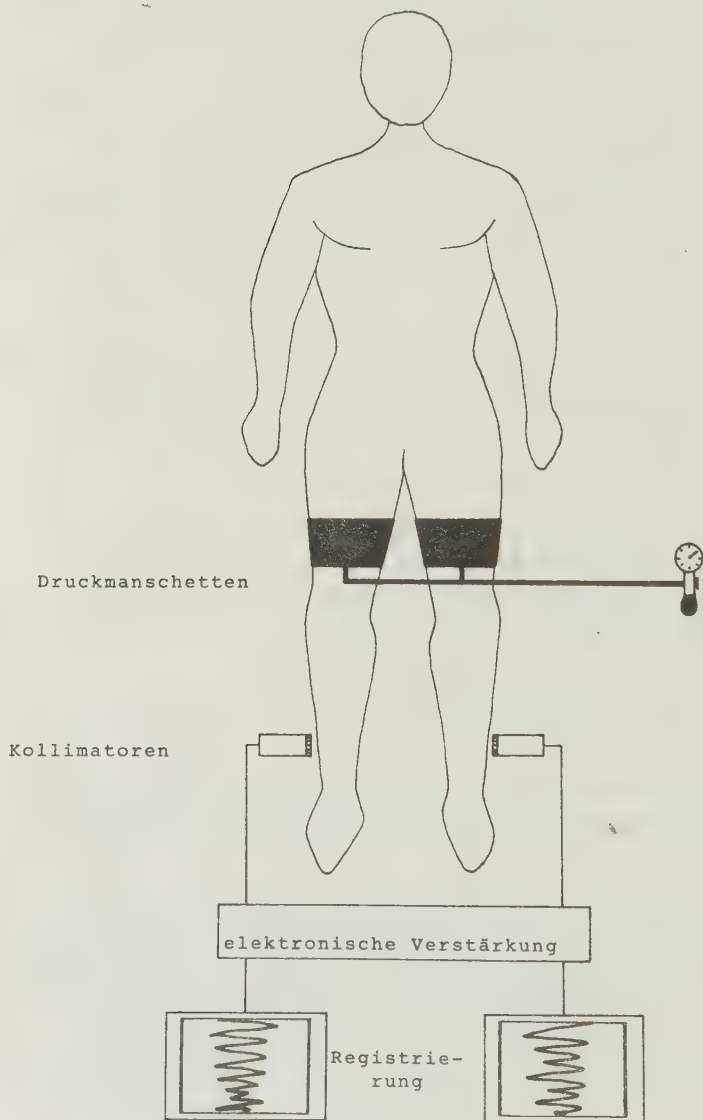
Eine Injektion in ein Gefäß ist zu vermeiden, weil hierdurch falsch erhöhte Durchblutungswerte oder kein Meßergebnis resultieren würden. Um zu vermeiden, daß das Xenon durch den Einstichkanal wieder austritt, werden möglichst dünne Kanülen (Nr. 17 oder 18) verwendet.

Dies dient auch der Vermeidung größerer Traumata, die das Ergebnis verfälschen könnten.

Die Kollimatoren des Szintillationszählers werden in der Weise über dem Injektionsbereich adaptiert, daß sie ohne Druck auf der Haut anliegen. Anschließend wird der optimale Zählbereich für beide Zählkanäle gewählt.

Nach Erreichen eines Equilibriums dauert es ca. drei bis vier Minuten, bis das ^{133}Xe aus dem muskulären Gewebe von ca. 4 cm³ durch das arterielle Blut ausgewaschen wird.

Abb. 2 Schematische Darstellung des auf dem Untersuchungstisch
liegenden Patienten, mit Versuchsanordnung der Apparatur.



Die Kurve zeigt dies durch einen konstant gering abfallenden Verlauf an. Während der fünften bis siebenten Minute nach Injektion wird die Ruhedurchblutung gemessen. Danach pumpt man die Oberschenkelmanschetten bis zu Druckwerten auf, die einen weiteren Aktivitätsabfall (horizontaler Kurvenverlauf) verhindern (= arterieller Druck).

Während der siebenten bis neunten Minute muß der Patient in diesem Ischämiestadium eine definierte Fußarbeit (kräftige rhythmische Dorsal- und Plantarflexionen) leisten, um die O_2 - Reserven im Muskel möglichst auszuschöpfen.

Nach einer weiteren Minute Wartezeit wird der Manschettendruck abgelassen. Die nun eintretende reaktive Hyperämie führt beim Gesunden zu einem steilen Abfall der Kurve, weil durch den erhöhten Blutfluß pro Zeiteinheit mehr 133-Xenon ausgewaschen wird und somit die Aktivität am Meßort rascher abfällt. Um den Abfallknick deutlich hervorzuheben, wird der Integrationszeitraum für einige Sekunden auf 0,1 s verkürzt (T_c 3 0,1). Die Messung wird solange fortgesetzt, bis die Kurve wieder annähernd der Ruhekurve entspricht.

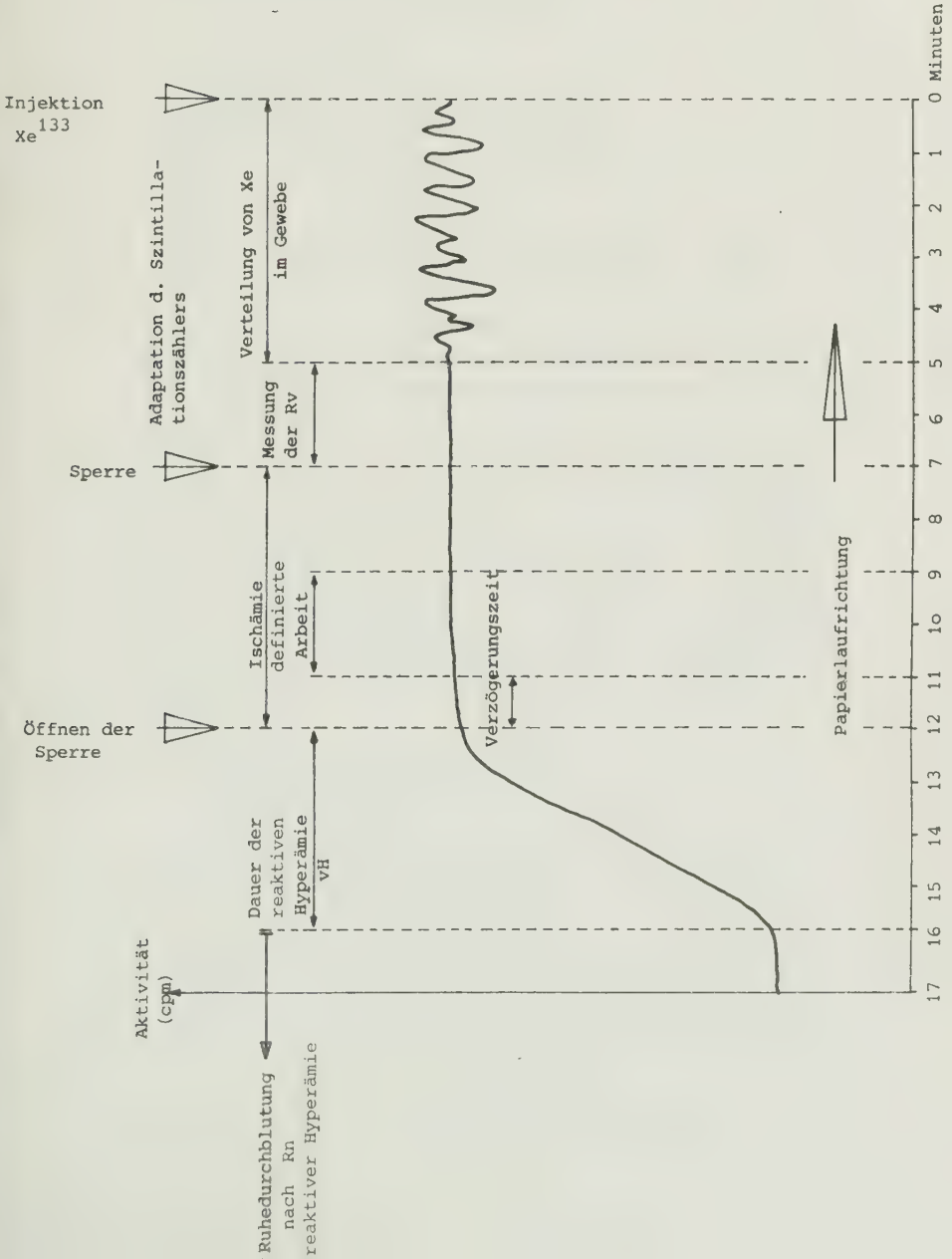
Wie im weiteren noch verdeutlicht wird, ist auch der Zeitpunkt des Einschwenkens der Kurve nach der Hyperämiephase in die Auslaufphase von diagnostischer Bedeutung.

Die Zeit bis zum Eintritt der reakt. Hyperämie nach Lösen der Sperre und die Dauer der reakt. Hyperämie stellen weitere relevante Meßparameter dar.

2.2.3 Theoretische Grundlagen der einzelnen Versuchsabschnitte

Für die Messung der Ruhedurchblutung wird die fünfte bis siebente Minute nach der Injektion des Xenon verwendet. Die Zeit davor benötigt das Xenon, um sich gleichmäßig über ein Muskelvolumen von etwa 4 cm^3 zu verteilen. In dieser Zeit unterliegt die Kurve Schwankungen von erheblicher Amplitude. Gegen Ende der vierten Minute nach der Injektion pendelt sich die Kurve auf ein Niveau ein und verläuft als leicht abfallende Gerade. Jetzt kann man den Zählbereich (cpm) so einstellen, daß eine optimale Nutzung des Meßbereichs erfolgt. Der Meßbereich in dieser Arbeit lag bei 10^5 cpm.

Abb. 3 Zeitlicher Ablauf der Messung mit entsprechendem Verlauf einer normalen Clearancekurve (schematisch)



Danach wird durch Aufpumpen der Druckmanschetten auf 33,3 kPa (= 250 mmHg) die Ischämie hergestellt.

Da nun praktisch kein wesentlicher Blutfluß und damit kein Auswaschen des Xenondepots erfolgt, muß die Aktivität über der Meßstelle konstant bleiben. Die Kurve verläuft annähernd als waagerechte Gerade.

Die Ischämie ruft nach dem Öffnen der Sperre eine reaktive Hyperämie hervor. Ursachen für die reaktive Hyperämie sind lokal gebildete vasoaktive Substanzen, die größtenteils noch nicht identifiziert sind. Bekannt ist Adenosin, welches unter anaeroben Bedingungen aus ATP über ADP und AMP entsteht, oder Bradikinin, welches unter Hypoxie durch Aktivierung des Kallekreinsystems gebildet wird.

ABRAMS und Mitarbeiter (1) vermuten, daß nach arterieller Drosselung die peripheren Noradrenalinspeicher entleert werden. Die reaktive Hyperämie würde solange andauern, bis die Speicher wieder gefüllt sind.

Bei Gefäßgesunden wird ein sehr rascher Eintritt der Hyperämie mit hohen Durchflußspitzen und eine kurze Dauer ($D = 150$ s) beobachtet. Bei Durchblutungsinsuffizienz resultiert entsprechend eine weniger starke Steigerung der Durchblutungsrate, die durch Verlängerung der Dauer kompensiert wird. "

Die Clearance-Kurve fällt also weniger steil ab, die Dauer ist verlängert ($D = 150$ s), in Extremfällen bis zu 10 Minuten.

Bei der Claudicatio intermittens treten Zeichen einer vaskulären Insuffizienz nur unter Belastung auf. Die Kollateralgefäße, die den Verschluß oder die Stenose überbrücken, sind unter Ruhebedingungen imstande, die nötige O_2 - Versorgung zu gewährleisten. Unter Belastung jedoch reichen sie nicht mehr aus. ¹⁾

In diesem Falle würde eine alleinige Messung der Ruhedurchblutung keinen pathologischen Befund ergeben. Erst die Herabsetzung der reaktiven Hyperämiewerte weist auf eine Insuffizienz der Blutversorgung hin.

Die Ruhedurchblutungswerte sind eher erhöht um das latente Durchblutungsdefizit auszugleichen.

Nach Lösen der Okklusion tritt die Hyperämie nicht schlagartig, sondern etwas verzögert ein. Darüber liegende Werte deuten auf zwar vorhandene, aber nur ungenügend leistungsfähige Kollateralkreisläufe hin.

Ableitung der Durchblutungsformel

Zur Ableitung der Formel bedienen wir uns der Angaben von PHLEGHAR (33) und PECHARTSCHEK (32) als Modifikation der Erstveröffentlichung von LASSEN, LINDBERG und MUNCK (22).

Aufgrund der in 2.2 dargelegten Eigenschaften von 133-Xenon dürfen wir voraussetzen, daß nach der Injektion ein vollkommenes Diffusionsgleichgewicht der Konzentration des Gases im Muskel (C_M) und im Blut (C_B) eintritt.

Für die Konzentration im Blut spielt noch die Verteilung im Plasma und Erythrozyten eine Rolle: die Konzentration im Erythrozyten ist etwa dreimal so groß wie die Konzentration im Plasma.

Der entstehende Fehler ist jedoch von so geringer Größenordnung, daß er vernachlässigt werden kann.

Um der Verteilung im Blut Rechnung zu tragen, verwendet man den Verteilungskoeffizienten λ , welcher u.a. vom Hämatokrit abhängt. CONN (5) bestimmte bei einem Hämatokrit von 40 ein $\lambda = 0,70$.

Die Verteilungsformel lautet also:

$$C_M = C_B \cdot \lambda \quad (1)$$

Nach dem 1. Fick'schen Gesetz gilt:

$$Q = F \cdot \lambda \cdot C$$

$$\text{oder } Q = F (C_{\text{art.}} - C_{\text{ven}}) \quad (2)$$

Dabei ist Q = Menge des Isotops

Q^t = 1. Ableitung von Q nach der Zeit t

F = Blutfluß / min / Gewebsvolumen

errechnet aus dem Produkt aus Blutfluß
pro 100g Gewebe (= MDB) und der
Muskelmasse G in g

$F = \frac{1}{100} \text{ MDB} \cdot G \quad (3)$

C_{art} = arterielle Konz. von Xenon (in Ci/ml),
der praktische Werte beträgt 0,
da beim ersten Umlauf ca. 90 % abgeatmet
werden

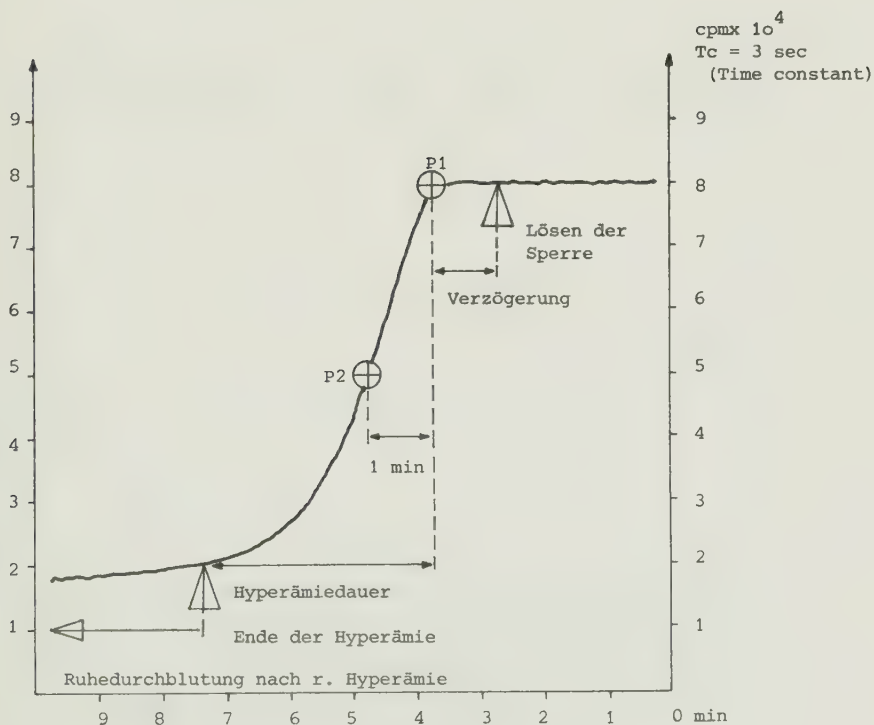
C_{ven} = venöse Konz. von Xenon

Abb. 4 Hyperämiephase einer normalen ^{133}Xe -Clearancekurve
als Beispiel für die praktische Auswertung

P_1 = 80 000 cpm,

P_2 = 50 000 cpm,

MDB = 32,85 ml / 100 g / s



Setzt man Gleichung (3) in Gleichung (2) ein, so ergibt sich

$$MDB = -100 \cdot Q' \cdot \frac{1}{C_{ven} G} \quad (4)$$

Gleichung (4) in die Verteilungsformel (1) eingesetzt ergibt

$$C_{ven} \cdot G = \frac{1}{0,7} \cdot C_M = \frac{1}{0,7} \cdot Q \quad (5)$$

Gleichung (5) in Gleichung (4) eingesetzt ergibt

$$MDB = -100 \cdot \left(\frac{1}{0,7} \cdot Q \cdot Q' \right)^{-1}$$

$$MDB = -70 \cdot \frac{Q'}{Q}$$

Die Kurve wird auf dekadischem Papier unter Verwendung eines Potentiometers geschrieben. In diesem Falle kann die Clearancerate Q'/Q aus der Tangente der Kurve errechnet werden:

$$\operatorname{tg} = d \cdot \log \frac{Q}{dt}$$

$$\ln 10 \cdot d \cdot \log \frac{Q}{dt} = d \cdot \ln \frac{n}{dt} = \frac{Q'}{Q}$$

also erhält man

$$MDB = -70 \cdot \ln 10 \cdot d \cdot \log \frac{Q}{dt}$$

$$MDB = 161 \cdot \log \frac{R_1}{R_2} \quad \text{Durchblutungsformel}$$

wobei R_1 die Ausgangszählrate, R_2 die Endzählrate während der Zeit $t = 60 \text{ s}$ ist.

Die Auswertung der Kurven kann graphisch, planimetrisch oder rechnerisch erfolgen. Die Fehlerbreite zwischen diesen Möglichkeiten ist vernachlässigbar gering.

In dieser Arbeit erfolgte die Auswertung rechnerisch.

2.2.4 Normalwerte

Tabelle 1 gibt eine Zusammenstellung der Normalwerte bei einzelnen Autoren wieder, welche dieselbe Methode bei der Durchführung der 133-Xenon-Muskelclearance durchgeführt haben.

Tab. 1 Normalwerte einzelner Autoren für Ruhedurchblutung und reaktive Hyperämie, gemessen mit der 133-Xenon-Muskelclearance am Musculus tibialis anterior bei gefäßgesunden Probanden.

Autor	Isotop	ml / 100g / 60s	
		Ruhedurchbl.	reakt. Hyperämie
LASSEN et.al. (22)	133-Xenon	2,20	54,9
		1,96	51,8
LASSEN (21)		2,80	55,8
LASSEN et.al. (23)		1,60	48,3
LINDBERG (24)		2,40	64,8
			52,2
PFLEGHAR (33)		1,78	34,9
AMERY u.a. (2)		3,24	57,2
FRAITZL (8)		2,06	38,6
RUFF (35)		2,00	36,7
KUHLMANN (20)		2,21	36,0

Anmerkung:

Die Differenzen zwischen den Ergebnissen der einzelnen Autoren lassen sich weitgehend auf die hinsichtlich Alter und Fettgehalt (LINDBERG 24) unterschiedlich zusammengesetzte Patientlientel und nicht zuletzt auf die drei möglichen Auswertungsweisen (siehe oben) zurückführen.

Für die Berechnung des Mittelwertes für die Ruhedurchblutung gilt allgemein ein Wert von 2,2 bis 2,5 ml / 100g / 60s. Die reaktive Hyperämie schwankt beim Gesunden in einem Bereich von 32,0 bis 45,0 ml / 100g Muskel / 60s.

Auswertungsbeispiel anhand einer Kurve.

Abbildung 4 zeigt eine ¹³³Xenon-Clearancekurve.

An diesem Beispiel soll die Berechnung der Durchblutungs-
werte gezeigt werden:

Ermittlung der Ruhedurchblutung:

$$R_1 = 88000 \text{ cpm};$$

$$R_2 = 85500 \text{ cpm}$$

$$MDB = 161 \cdot \log \frac{88000}{85500}$$

$$MDB = 161 \cdot (\log 88000 - \log 85500)$$

$$MDB = 161 \cdot (5,944 - 5,932) = 0,01251$$

$$MDB = 1,93 = 2,01^{411} = 2,02$$

Die Ruhedurchblutung liegt mit 1,93 ml / 100g / 60s im Normalbereich.

Ermittlung der reaktiven Hyperämie:

$$R_1 = 80000 \text{ cpm}$$

$$R_2 = 50000 \text{ cpm}$$

$$MDB = 161 \cdot (\log 80000 - \log 50000)$$

$$MDB = 32,86$$

Die reaktive Hyperämie liegt mit 32,85 ml / 100g / 60s an der unteren Grenze des Normalbereichs.

Bei manchen Krankheitsbildern ist der Clearancewert erheblich über die Norm erhöht (Steal-Syndrome¹⁾, hyperkinetisches Herzsyndrom, Trainingseffekte).

FRAITZL (8) gibt beim hyperkinetischen Herzsyndrom bis um 80 % erhöhte Werte an, RUFF (35) hat absolute Werte in der Größenordnung um 62 ml / 100g / 60s am Bein gemessen.

Verbreitung und Anwendbarkeit der 133-Xenonclearance:

Die ¹³³Xe-Clearance hat in den letzten Jahren große Verbreitung gefunden. So wird die Durchblutung nicht nur von Muskeln gemessen, sondern auch von inneren Organen wie zum Beispiel der Niere und des Gehirns. Die schonende und einfach durchzuführende Methode gibt dem behandelnden Arzt die Möglichkeit, Auskunft über die nutritive Durchströmung eines bestimmten Gefäßabschnittes, insbesondere des kapillaren Bereichs, zu erhalten.

KLEMM (16) berichtete 1967 in Wien über die Eignung der 133-Xenonclearance für die klinische Routine, die sich anhand von fast 800 Meßergebnissen in Zusammenarbeit mit PECHARTSCHECK (32) und PFLEGHAR (33) bestätigt hat.

- 1) Bei den Steal-Syndromen geht die stark erhöhte Hyperämie auf Kosten anderer Regionen, in denen ischämische Erscheinungen auftreten können.

2.2.5 Aufschlüsselung der statistischen Methoden

Zur statistischen Auswertung herangezogen wurden im einzelnen:

- Ruhedurchblutung vor reaktiver Hyperämie (R_v ml/100g/60s)
- Ruhedurchblutung nach reaktiver Hyperämie (R_n ml/100g/60s)
- Größe der reaktiven Hyperämie (rH ml/100g/60s)
- Dauer der reaktiven Hyperämie (D, s)
- Wanderungszeit des Aktivitätsbolus ($vB, cm/s$)

Dabei wurden im einzelnen errechnet:

Die Mittelwerte $\bar{x}$, die Standardabweichungen $\pm s$,
Variationskoeffizient S^2 , Minima und Maxima.

Die Fallzahl n ergibt sich aus der jeweiligen Gruppeneinteilung, wobei in den Gruppen I und II gleichgroße n -Werte in der Placebo- und Vero-Gruppe untersucht wurden.

Gruppe I: $n_{\text{placebo}} = 10, \quad n_{\text{vero}} = 10$

Gruppe II: $n_{\text{placebo}} = 10, \quad n_{\text{vero}} = 10$

Gruppe III: $n_{\text{vero}} = 10$

Gruppe IV: $n_{\text{sine}} = 8$

Innerhalb der einzelnen Gruppen wurden die oben angegebenen Meßwerte auf signifikante Unterschiede untersucht, und zwar zu Beginn ($T_1 = 0$) und am Ende der Behandlungsdauer ($T_2 = 6 \text{ Wo}$).

Die Signifikanzberechnungen erfolgten nach dem Student'schen Zweiphasentest (t -Test) für gleiche Stichprobenumfänge, wobei das 5 % Niveau ($IW = 5 \%$) = IW (Irrtumswahrscheinlichkeit) als aussagekräftig gewählt wurde.

Weiterhin wurden die oben angegebenen Meßwerte in den verschiedenen Gruppen untereinander auf signifikante Unterschiede untersucht.

Zur Anwendung kam wiederum der t-Test (IW = 5 %).

Auch die Beinumfangs von Ober- und Unterschenkel wurden zur statistischen Auswertung herangezogen.

Innerhalb der einzelnen Gruppen wählten wir jeweils die schlechtere Extremität, wobei als Einteilungskriterium zum einen die Boluswanderungsgeschwindigkeit, zum anderen die reaktive Hyperämie verwendet wurde vor Therapie, d.h. die Extremität mit der kleineren Boluswanderungsgeschwindigkeit bzw. mit der kleineren reaktiven Hyperämie.

In diesen beiden Untergruppen wurde geprüft, ob ein signifikanter Unterschied besteht hinsichtlich der reaktiven Hyperämie zu Beginn und am Ende der Untersuchungsdauer. Dies wurde für die Gruppen I bis IV durchgeführt.

Des weiteren wurden durch Ermittlung der jeweiligen Regressionsgeraden Korrelationsberechnungen (R-Test) durchgeführt; dabei kamen zu den obigen Meßparametern noch Alter und prozentuale Besserung der reaktiven Hyperämie (Wert zum Zeitpunkt $T_0 = 100\%$).

Ergebnisse siehe Tab. 14.

Von den klinischen Parametern Krämpfe, Schwellungsgefühl, Schweregefühl, Müde Beine, restless legs, Schmerzen wurden die Mittelwerte aus den von den Probanden angegebenen Schweregraden (0 - 3) berechnet, und zwar zu Beginn der Behandlung, sowie nach drei und sechs Wochen.

Das Ergebnis wurde graphisch dargestellt (Abb. 21 - 24).

Die Berechnungen wurden mit dem Software-Paket S A S (Statistical Analysis System) auf einem Rechner IBM 370/3081 durchgeführt.

3. Patientengut

3.1 Einteilung in Gruppen nach der Boluswanderungsgeschwindigkeit (Siehe Abb. 5)

Insgesamt wurden 67 Probanden untersucht, die zu den jeweiligen Terminen, also insgesamt dreimal (0, drei und sechs Wochen), ambulant einbestellt wurden. Die Untersuchungen erfolgten in der Röntgenabteilung der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München, Leitung Akad.Dir.Dr.J.Klemm.

Ein Großteil der Probanden litt zum Zeitpunkt der Untersuchungen mehr oder minder ausgeprägt an venösen Durchblutungsstörungen der unteren Extremität.

Die von den Probanden angegebenen und im Klinischen Untersuchungsbogen aufgenommenen Beschwerden wie Schmerzen, Krämpfe, müde Beine, Schweregefühl, Schwellungsgefühl und restless legs wurden nach den Schweregraden 0 - 3 eingeteilt.

Bei allen Probanden wurde die Wanderungszeit des Aktivitätsbolus vB (cm/s) bestimmt (siehe 2.1). Abhängig von der Wanderungsgeschwindigkeit des Aktivitätsbolus ergab sich eine Einteilung in 3 Gruppen:

Gruppe I, 20 Probanden, vB 6 - 8 cm/s

Wie in 3.2 noch näher erläutert wird, erhielten 10 Patienten Placebo und 10 Verum in einer Dosis von 60 % der Gesamtdosis. Die Einteilung in die Placebo- oder Verum-Gruppe erfolgte willkürlich. Der von uns bestimmte Mittelwert von vB liegt bei 7 ± 2 cm/s (siehe Tab. 2).

Gruppe II, 20 Probanden, vB 4 - 6 cm/s

Die 10 Patienten der Verum-Gruppe erhielten 80 % der Wirksubstanz, die restlichen 10 Placebo. Auch hier erfolgte die Einteilung willkürlich. Der von uns errechnete Mittelwert für vB betrug $5,8 \pm 1,5$ (siehe Tab. 2)

Gruppe III, 19 Probanden, vB unter 4 cm/s

In dieser Gruppe wurden die Probanden mit den klinisch stärksten Beschwerden zusammengefaßt.

Die Boluswanderungsgeschwindigkeit lag unter 4 cm/s, als Mittelwert ermittelten wir für vB $3,2 \pm 1,6$ cm/s.

Eine Einteilung in Verum und Placebo erfolgte nicht, alle 19 Probanden erhielten über die gesamte Beobachtungszeit 100 % der Wirkdosis $\hat{=}$ 500 mg O - B - HR.

Gruppe IV,

die sog. Kontrollgruppe, setzte sich aus 8 Probanden zusammen, die sich freiwillig gemeldet hatten; sie erhielten keinerlei Medikation, weder Verum noch Placebo.

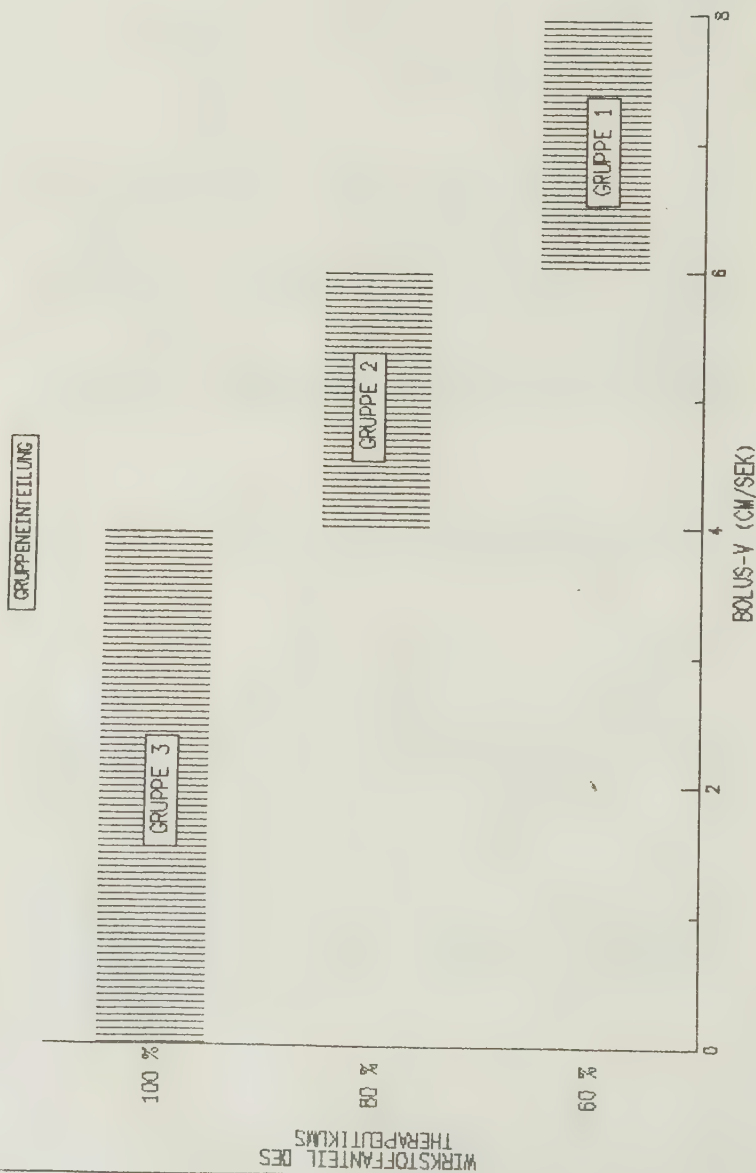
Für die Kontrollgruppe war eine Boluswanderungsgeschwindigkeit vB von mehr als 8 cm/s gefordert.

Es ergab sich jedoch nur ein Mittelwert von vB $7,4 \pm 2$ cm/s, da zwei Probanden dieser Gruppe unterdurchschnittlich niedrige Boluswanderungszeiten zeigten.

Tab. 2

Wanderungszeiten des Aktivitätsbolus, Mittelwerte

Gruppe	Verum		Placebo	
	$\bar{x}$	S	x	S
I	7,080	2,085	7,100	2,042
II	5,895	1,486	5,645	2,166
III	4,262	1,687	-	-
IV	7,411	2,494	(ohne Therapie)	



3.2 Unterteilung in Verum- und Placebo-Gruppe

Eine Aufteilung in eine Verum- und eine Placebo-Gruppe erfolgte ausschließlich in den Gruppen I und II.

Die Anzahl der Patienten in diesen Gruppen betrug je 20, wobei sich in jeder Gruppe jeweils 10 Placebo- und 10 Verum-Patienten befanden.

Ob ein Patient Verum oder Placebo erhielt, wurde nach einem Schlüssel festgelegt, der dem Untersucher jedoch vorweg nicht bekannt war.

Die Patienten erhielten lediglich ein mit einer Codenummer versehenes Präparat; anhand dieser Nummer konnte dann der Untersucher am Ende der Versuchsreihe aufschlüsseln, ob ein Patient Placebo oder Verum erhalten hatte. Eine weitere Einteilung abhängig vom Geschlecht bzw. Lebensalter, in Verum und Placebo erfolgte nicht.

Die Gruppe III, d.h. die mit den deutlichsten venösen Insuffizienzzeichen, erhielt ausschließlich Verum und setzte sich aus 19 Patienten zusammen.

Die Gruppe IV, die Kontrollgruppe, einem Normalkollektiv vergleichbar, erhielt keinerlei Medikation und bestand aus 8 Personen.

3.3 Alters- und Geschlechtsverteilung

Von insgesamt 67 Probanden waren 42 Frauen und 25 Männer. Bis auf die Gruppe II / Placebo stellten die Frauen in allen anderen Gruppen die Mehrheit.

Einen Überblick über die Geschlechtsverteilung ergibt die Tab. 3.

Tab. 3 Geschlechtsverteilung

		Frauen	Männer
I	V	5 (50 %)	5 (50 %)
	P	6 (60 %)	4 (40 %)
II	V	6 (60 %)	4 (40 %)
	P	4 (40 %)	6 (60 %)
III	V	15 (79 %)	4 (21 %)
IV	-	6 (78 %)	2 (22 %)
Summe		42 (63 %)	25 (37 %)

Tab. 4 Altersverteilung (Jahre)

Gruppe		Frauen	Männer	Verum/Placebo	Gesamt
I	V	37,7	54,8	46,2	49,3
	P	50,8	54,7	52,4	
II	V	50,5	46,7	48,6	48,1
	P	50,5	44,7	47,6	
III	V	52,6	56,5	54,5	54,5
IV	-	39,8	55,0	47,7	47,4
Summe		47,0	52,1	49,8	49,8

Der Mittelwert der Altersverteilung bei den Patienten der Gruppen I bis III (d.h. ohne Kontrollgruppe) beträgt 50,6 Jahre.

Wie aus Tab. 4 zu ersehen ist, liegt das Durchschnittsalter sämtlicher Patienten bei 49,8 Jahren, das der Frauen -über alle Gruppen verteilt- bei 47 Jahren, das der Männer bei 52,1 Jahren.

Mit Ausnahme der Gruppe II (Verum und Placebo) liegt in allen sonstigen Gruppen das Durchschnittsalter der Frauen deutlich unter dem der Männer.

Auch für das Durchschnittsalter der Frauen in Gruppe II ergibt sich mit 50,5 ein kleinerer Wert als das Gesamtdurchschnittsalter der Männer (52,1).

4 Ergebnisse

In einem eigens für die Untersuchungen angefertigten Klinischen Bogen wurden für jeden Patienten klinische und anamnestische sowie die Meßdaten eingetragen, außerdem Dauer der Medikation und deren Verträglichkeit, sowie ihre Wirkung in der Eigenwertung des Patienten.

Für die einzelnen Gruppen hatten die Bögen jeweils unterschiedliche Farben.

Jeder Proband erhielt eine Codenummer, welche im Bogen eingetragen und später zur statistischen Auswertung herangezogen wurde.

(Siehe Muster eines Klinischen Bogens Abb. 6 a und 6 b).

4.1 Einzelwerte

Die gemessenen Daten für die o.a. Meßparameter wurden jeweils für die rechte und linke Extremität erfaßt, beginnend mit der Ruhedurchblutung vor reaktiver Hyperämie zu Beginn und am Ende der Beobachtungsdauer.

Tabellen siehe Anhang.

KLINISCHE PRÜFUNG VON Zy 15064 BEI PATIENTEN
MIT CHRONISCH-VENÖSER INSUFFIZIENZ

GRUPPE III - Boluswanderungsgeschwindigkeit < 4 cm/sec

Arztstempel

Patienten-Initialen: K. K.

♂ ○ ♀ (x)

Alter: 77 Jahre

Datum der Erstuntersuchung: 09.03.1983

DIAGNOSE:

Inspektionsbefund: Venektasie bdsts O + U

2,3 a + b V₂, 5, b f V₂

Palpationsbefund: v D P li / re, D S

Phlebolographiebefund: ~~bdsts 2,3 a + b S₁ - K₂~~

Primär entzündliche Venenstauung

li (2)

re (1)

Inkompetenz der Vv. perforantes

li (2)

re (2)

Ödem

li (3)

re (3)

Andere

Dauer der Erkrankung:

li (x)

seit 1979

re (x)

seit 1975

Wurde die Erkrankung schon einmal behandelt?

nein ()

ja ()

wenn ja, wann?

womit?

Sonstige Erkrankungen und deren Therapie:

1980 Schenkelhalsfraktur li, Endoprothese

Sonstiges: Seit 75 Diab.mell festgestellt; 28/6 IE

Schenkelhalsfr. re mit Nagelung

KLINISCHE BEFUNDE:

- 36 -

Abb. 6 b

III / 3 / KK / 9 / 77

Untersuchung:	Tag 0	nach 3 Wochen	nach 6 Wochen
Schmerzen *	3 / 1	2 / 1	2 / 1
Krämpfe *	3 / 2	2 / 2	2 / 1
Müde Beine *	2 / 2	1 / 2	1 / 2
Schweregefühl *	2 / 2	2 / 1	1 / 1
Schwellungsgefühl *	2 / 2	2 / 2	2 / 1
restless legs *	3 / 2	2 / 2	2 / 2
Ruhedurchblutung vor reaktiver Hyperämie Rv ml/100 g Muskel/min	2,26 / 2,74		2,8 / 3,1
Ruhedurchblutung nach reakt. Hyperämie Rn ml 100 g Muskel/min	1,42 / 3,50		1,5 / 3,5
Größe der reakt. Hyperämie rH ml/100 g Muskel/min	6,5 / 19,9		7,2 / 21,3
Dauer der reakt. Hyperämie D (sec)	2'40" / 2'20"		2'20" / 2'10"
Verzögerungszeit vt/sec	10" / 2"		8" / 2"
Wanderungszeit des Aktivitätsbolus vB cm/sec	2,5 / 5,0		---
Venöser Blutdruck epimalleolar mm Hg	11/7 / 9/5		---
Restwegstrecke m	50 - 100	50	50
Beinumfangmessungen cm			
Oberschenkel:	36 / 38	36/38 / o/o	36/38 / o/o
Unterschenkel:	30 / 31	30,5/31/+0,5/0	30,5/31/+0,5/0
*SKALIERUNG: 0 = keine, 1 = leicht, 2 = mäßig, 3 = schwer			

Allgemeineindruck Patient:

☐

wesentlich besser

☐

unverändert

☒

besser

☐

schlechter

Verträglichkeit der Medikation:

☒

gut

☐

mäßig

☐

schlecht

Unverträglichkeit oder Nebenwirkungen durch die Medikation:

☒

nein

☐

ja

falls ja, welcher Art:

Dauer der Nebenwirkung: -----

Erforderliche Therapiemaßnahme: -----

Sonstiges: -----

4.2 Ruhedurchblutung vor reaktiver Hyperämie

Tab. 5 Verum und Placebo

4.2.1 Verum

In Gruppe I ergibt sich ein Mittelwert für die Ruhedurchblutung vor reaktiver Hyperämie von 2,038 ml/100g/s zu Beginn der Beobachtungszeit mit einer Standardabweichung von 0,984.

Am Ende der Beobachtungszeit ergibt sich ein Mittelwert von 2,405 ml/100g/s und einer Standardabweichung von 1,0.

Der prozentuale Unterschied beider Mittelwerte und somit die Besserung der Ruhedurchblutung vor reaktiver Hyperämie liegt bei 29,6 %.

Bei einem t-Wert von 1,79 ergibt sich keine signifikante Änderung auf dem 5 %-Niveau, sodaß die Verbesserung der Ruhedurchblutung in dieser Gruppe nicht statistisch signifikant zu sichern ist.

In Gruppe II liegt der Mittelwert zu Beginn bei 1,987 ml/100g/s mit einer Standardabweichung von 1,024. Am Ende beträgt der Mittelwert 2,517 ml/100g/s bei einer Standardabweichung von 1,047. Der prozentuale Unterschied liegt bei 49,1 %; hier läßt sich die Verbesserung statistisch signifikant auf dem 5 %-Niveau sichern ($t = 3,23$).

Die Gruppe III zeigt bei den Mittelwerten keine wesentlichen Unterschiede ($\bar{x}_{\text{Anfang}} = 2,037$, $\bar{x}_{\text{Ende}} = 2,057$).

Mit 9,7 % relativer Besserung ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($t = 0,22$).

In Gruppe IV findet sich mit 51,2 % relativer Besserung der deutlichste Unterschied zwischen $\bar{x}_a$ und $\bar{x}_e$.

Dieser Unterschied läßt sich statistisch sichern ($t = 2,56$).

4.2.2 Placebo

Sowohl in Gruppe I wie auch in Gruppe II ergibt sich kein signifikant nachweisbarer Unterschied der Mittelwerte zu Beginn und am Ende der Behandlung.

Es fällt auf, daß in Gruppe I die Ruhedurchblutung vor reaktiver Hyperämie am Ende der Beobachtungsperiode schlechter ausfällt als zu Beginn.

4.3 Ruhedurchblutung nach reaktiver Hyperämie

Tab. 6 Verum und Placebo

4.3.1 Verum

Trotz der zum Teil deutlichen Unterschiede der Mittelwerte vor und nach Behandlung und relativer Besserung um die 30 % läßt sich in keiner der vier Gruppen der jeweilige Unterschied beider Mittelwerte auf dem 5 %-Niveau signifikant sichern, da in sämtlichen Gruppen hohe Standardabweichungen und somit interindividuelle Kollektive zu verzeichnen sind.

4.3.2 Placebo

Die Gruppe I zeigt einen ausgeprägten Unterschied beider Mittelwerte mit einer relativen Besserung von 76 %, der Unterschied läßt sich signifikant nachweisen. In der Gruppe II findet sich am Ende der Beobachtungsperiode der Mittelwert für die Ruhedurchblutung nach reaktiver Hyperämie zwar vermindert gegenüber dem Anfangswert, jedoch nicht signifikant nachweisbar.

4.4 Größe der reaktiven Hyperämie, rH

Tab. 7 Verum und Placebo

4.4.1 Verum

Gruppe I zeigt einen Anstieg des Mittelwerts am Ende der Beobachtungszeit; bei einer prozentualen Besserung von 8,3 % kann der Unterschied zwischen den beiden Mittelwerten statistisch signifikant gesichert werden ($t = 2,79$ - siehe Tab. 21)

Desgleichen zeigen die Gruppen II und III einen Anstieg der Größe der reaktiven Hyperämie im Vergleich der Mittelwerte am Anfang und am Ende der Behandlung. Die relative Besserung liegt bei der Gruppe II bei 10,8 %, bei der Gruppe III bei 15,0 %, für beide Gruppen kann die Mittelwertdifferenz signifikant gesichert werden.

(Siehe Tab. 7)

Die Kontrollgruppe IV zeigt bei einem prozentualen Unterschied von 2,8 zwischen beiden Mittelwerten keine Signifikanz.

4.4.2 Placebo

Weder für Gruppe I noch für Gruppe II kann ein signifikanter Unterschied bei den Mittelwerten Anfang-Ende der Behandlung gefunden werden.

(Siehe Tab. 7)

4.5 Dauer der reaktiven Hyperämie, D

Tab. 8

4.5.1 Verum

Für alle vier Gruppen läßt sich der Unterschied der Mittelwerte nicht signifikant sichern, wobei in den Gruppen I und III die Dauer der reaktiven Hyperämie am Ende der Behandlung geringfügig kleiner ist als zu Beginn. Die Gruppe II zeigt eine deutliche Verlängerung von D, der Unterschied liegt bei 41,8 %.

Wegen großer Streubreiten läßt sich aber auch hier die Differenz nicht signifikant beweisen.

4.5.2 Placebo

Gruppe I und Gruppe II zeigen hinsichtlich der Dauer der reaktiven Hyperämie keine signifikanten Unterschiede.

Die hohen Standardabweichungen lassen sich zum Teil durch Fehlerquellen der Methode, zum Teil durch die Tatsache erklären, daß keine physikalisch genau definierte Arbeit von den Probanden verrichtet wurde. Sie war zwar -wie in Kap. 2.2.2 beschrieben- zeitlich genormt, ihre Intensität war jedoch nur ungefähr zu überprüfen; zudem dürften die Grenzen der subjektiven Leistungsfähigkeit verschieden gewesen sein.

Tab. 5

Ruhedurchblutung vor r.H. (ml / 100g / 60 s)

Verum							
	vor Behandlung		nach Behandlung				
	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	$\bar{d}$	Sd	%-Besserung
I	2,038	0,984	2,405	1,000	0,367	0,205	29,6
II	1,987	1,024	2,517	1,047	0,530	0,164	49,1
III	2,037	1,043	2,057	1,198	0,039	0,176	9,7
IV	1,996	1,587	2,636	1,749	0,640	0,250	51,3
Placebo							
I	2,480	1,316	2,089	0,768	0,524	0,289	2,5
II	1,888	0,887	2,113	1,331	0,367	0,205	11,8

Tab. 6

Ruhedurchblutung nach r.H.

Verum							
	vor Behandlung		nach Behandlung				
	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	$\bar{d}$	Sd	%-Besserung
I	2,421	1,476	2,778	1,489	0,357	0,336	32,8
II	2,644	1,234	3,610	3,261	0,966	0,671	36,9
III	2,761	1,394	2,980	1,529	0,252	0,249	23,4
IV	4,149	2,392	4,236	2,279	0,087	0,203	7,4
Placebo							
I	2,804	1,858	4,063	1,950	1,127	0,392	76,0
II	4,732	3,577	4,023	2,671	-0,708	0,846	27,6

Tab. 7

Größe der reaktiven Hyperämie

Verum							
	vor Behandlung		nach Behandlung				
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{d}$	Sd	%-Besserung
I	24,433	6,800	26,164	7,104	1,732	0,621	8,3
II	24,347	16,976	27,049	19,923	2,702	1,110	10,8
III	18,073	7,726	20,280	8,076	2,207	0,625	15,0
IV	27,674	16,552	28,273	16,594	0,598	0,439	2,8
Placebo							
I	19,805	10,826	21,210	11,025	1,406	0,845	10,8
II	28,558	11,207	29,608	11,952	1,051	0,922	4,7

Tab. 8

Dauer der reaktiven Hyperämie

Verum							
	vor Behandlung		nach Behandlung				
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{d}$	Sd	%-Besserung
I	161,600	50,113	156,200	45,371	-5,400	12,781	2,6
II	134,350	64,611	156,700	61,752	22,350	15,783	41,8
III	157,579	49,463	154,421	66,509	-3,157	12,623	6,4
IV	171,889	87,281	181,222	97,532	9,333	9,017	4,9
Placebo							
I	179,250	91,711	161,450	78,581	-17,800	15,149	- 1,8
II	186,421	81,425	201,736	75,015	15,316	9,435	17,7

Tab. 9 Signifikanzen

Ruhedurchblutung vor reaktiver Hyperämie

	Verum t-Wert	Signifikanz	Placebo t-Wert	Signifikanz
Gruppe I	1,79	-	- 1,81	-
Gruppe II	3,23	+	1,18	-
Gruppe III	0,22	-		
Gruppe IV	2,56	+		

Ruhedurchblutung nach reaktiver Hyperämie

	Verum t-Wert	Signifikanz	Placebo t-Wert	Signifikanz
Gruppe I	1,06	-	2,88	+
Gruppe II	1,44	-	-0,84	-
Gruppe III	1,01	-		
Gruppe IV	0,43	-		

Grösse der reaktiven Hyperämie

	Verum t-Wert	Signifikanz	Placebo t-Wert	Signifikanz
Gruppe I	2,79	+	1,66	-
Gruppe II	2,44	+	1,14	-
Gruppe III	3,53	+		
Gruppe IV	1,36	-		

Dauer der reaktiven Hyperämie

	Verum t-Wert	Signifikanz	Placebo t-Wert	Signifikanz
Gruppe I	-0,42	-	-1,18	-
Gruppe II	1,42	-	1,62	-
Gruppe III	-0,25	-		
Gruppe IV	1,04	-		

Abb. 8 bis 20

Abb. 8

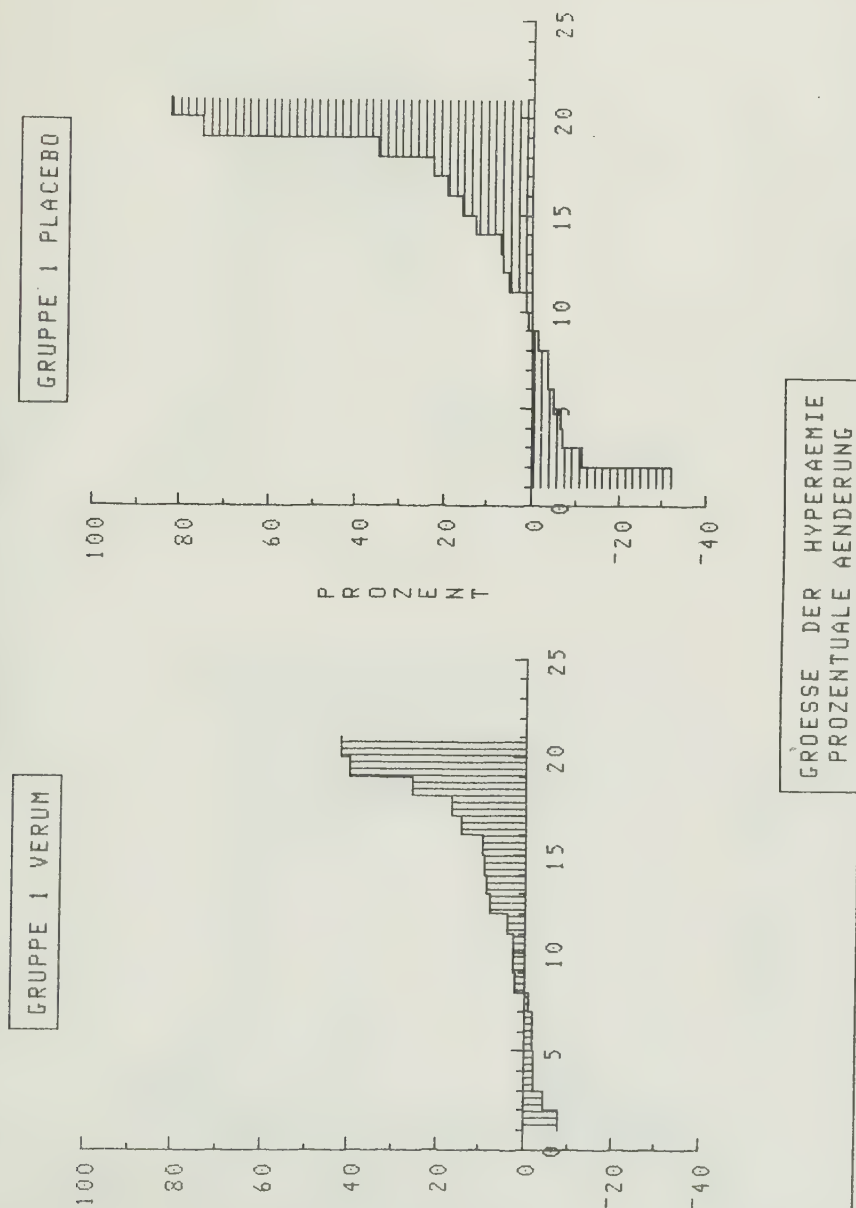


Abb. 9

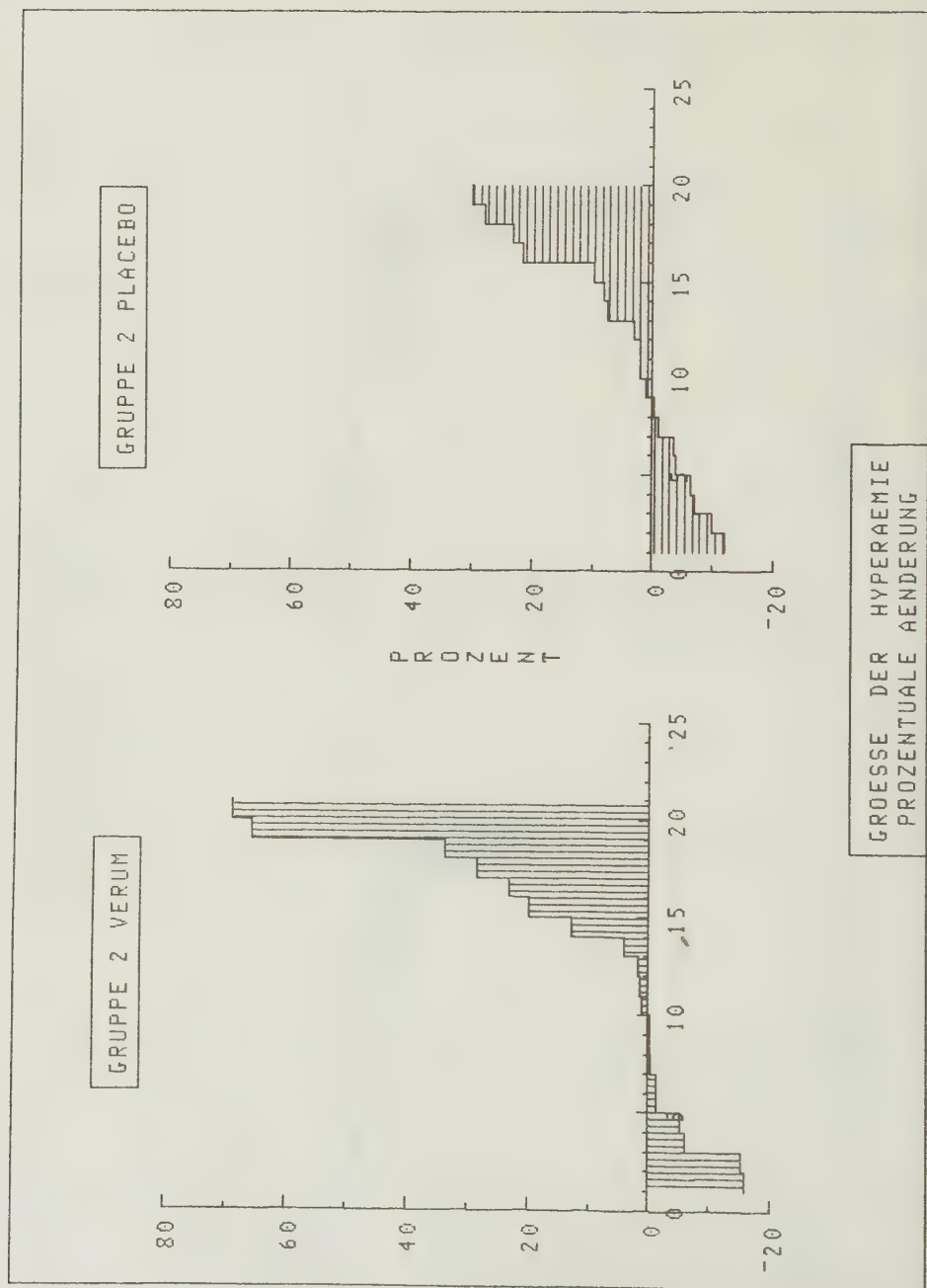


Abb. 10

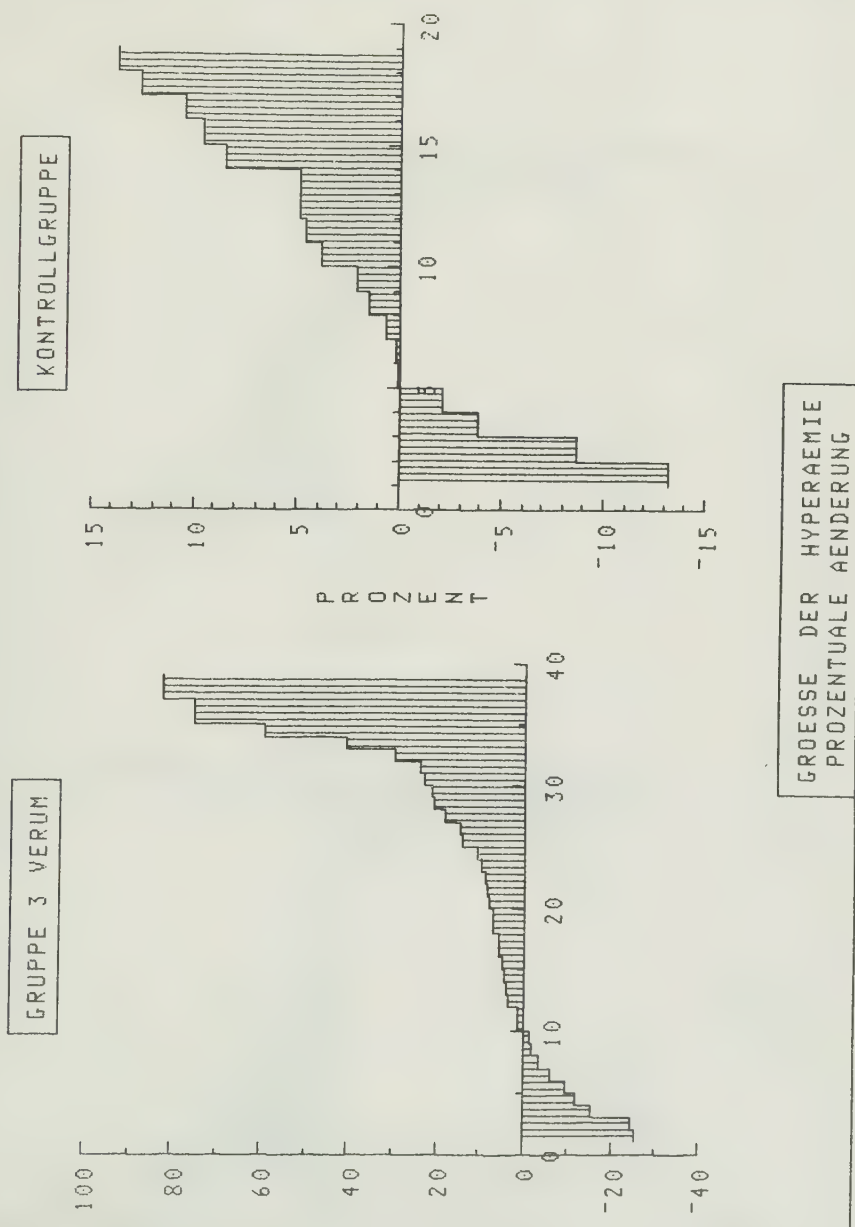


Abb. 11

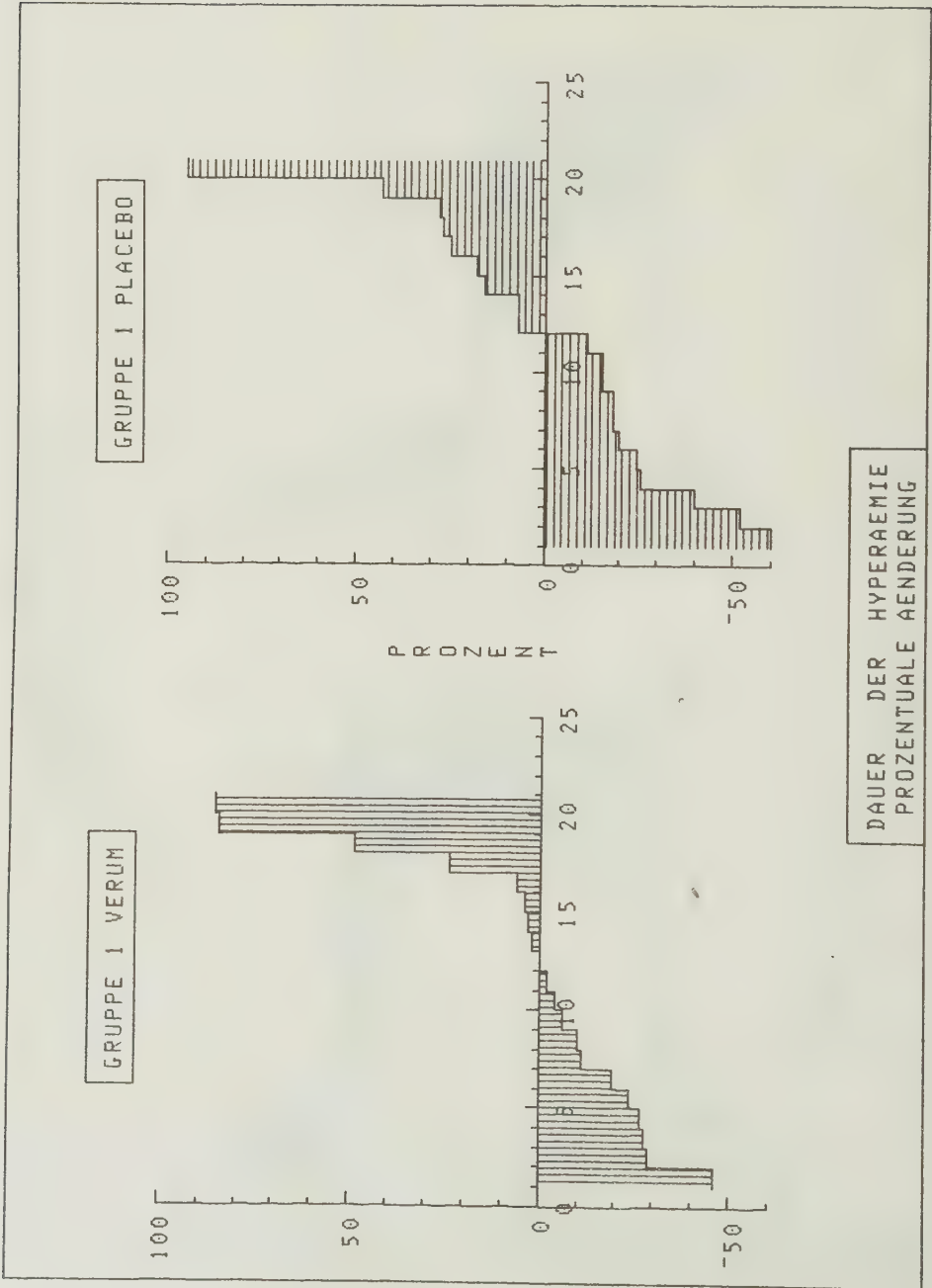


Abb. 12

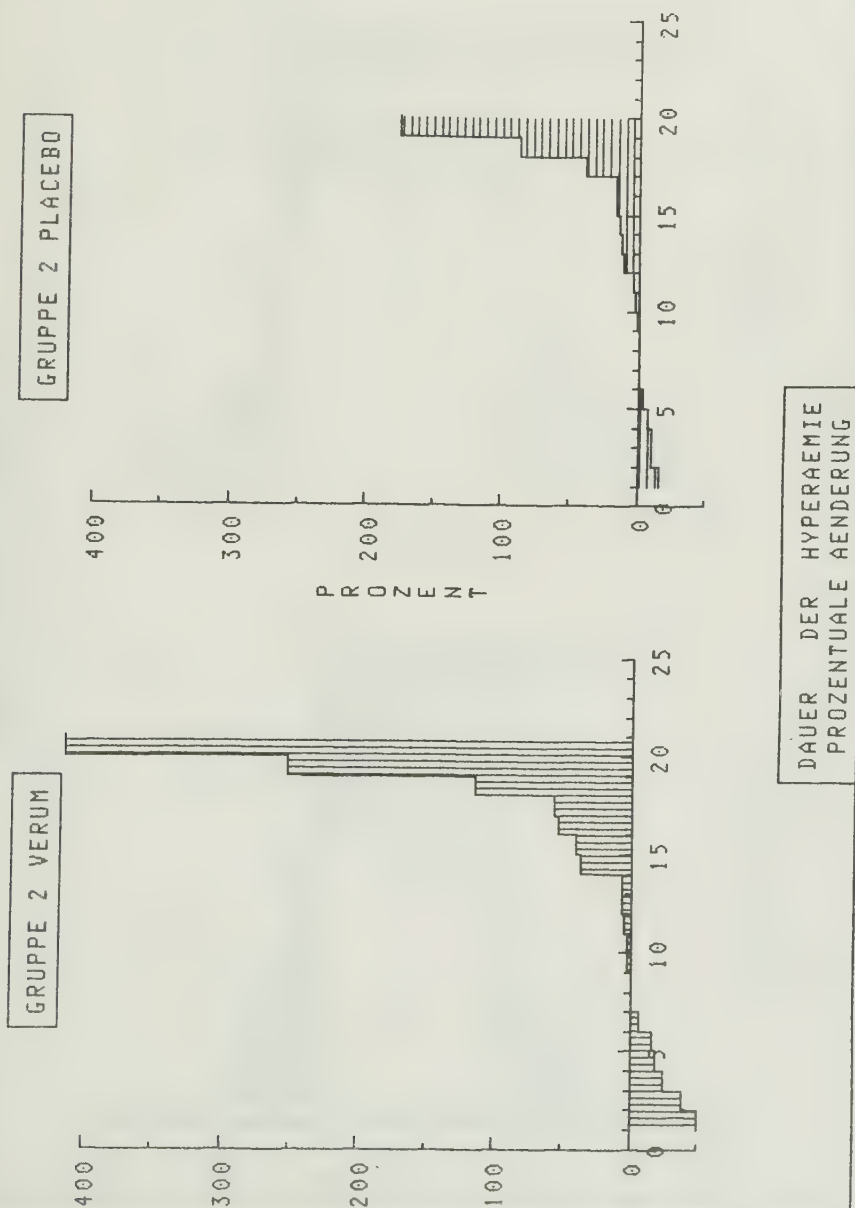
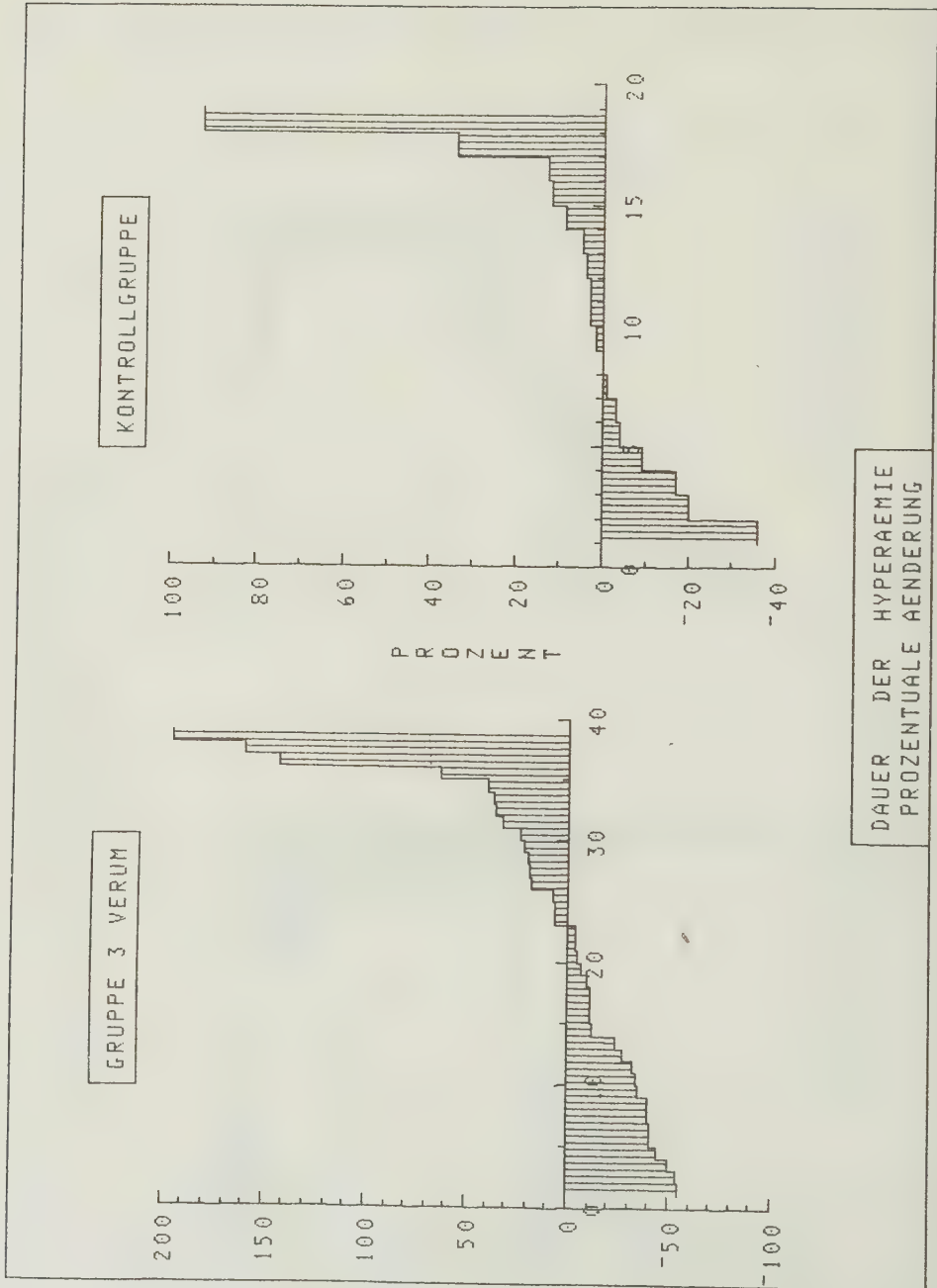
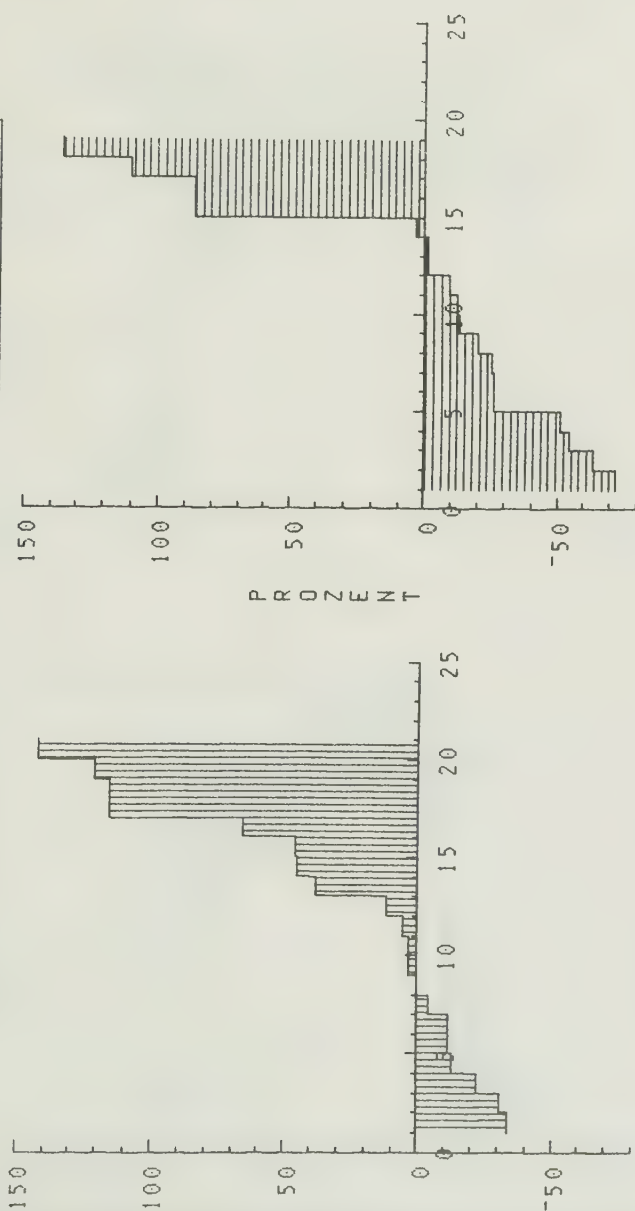


Abb. 13

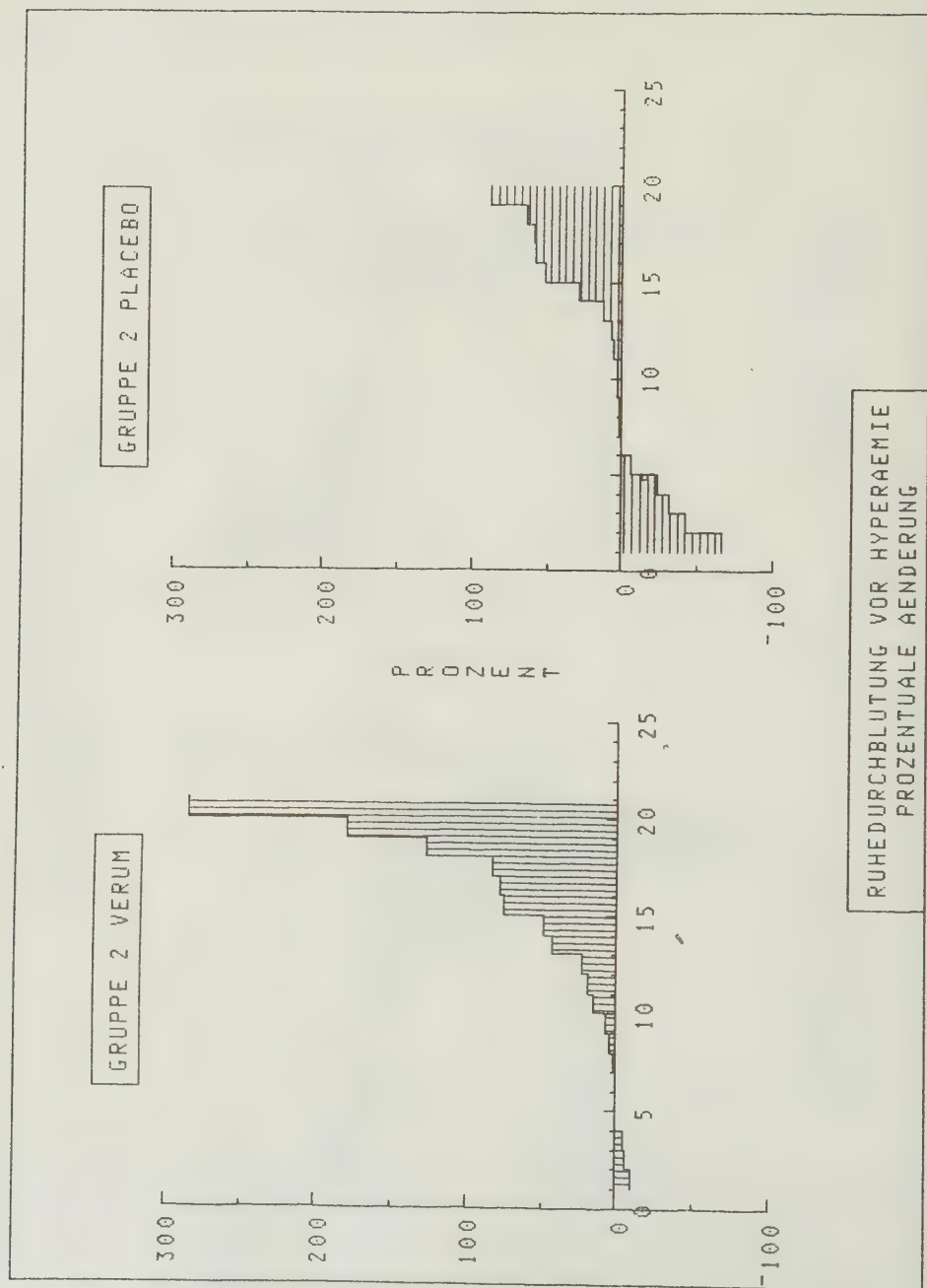


DAUER DER HYPERAEMIE
PROZENTUALE AENDERUNG

Abb. 14



RUHEDURCHBLUTUNG VOR HYPERAEMIE
PROZENTUALE AENDERUNG

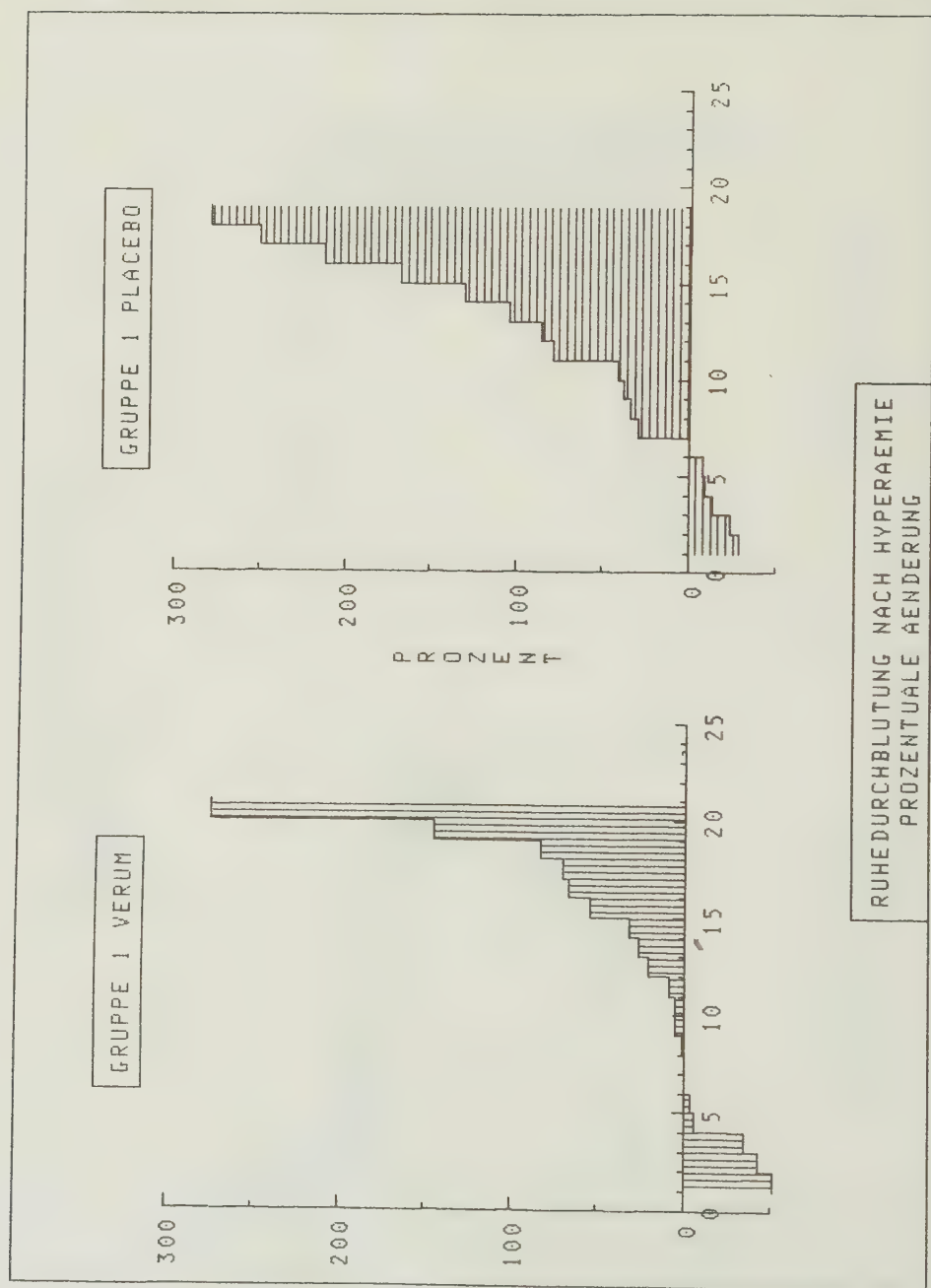


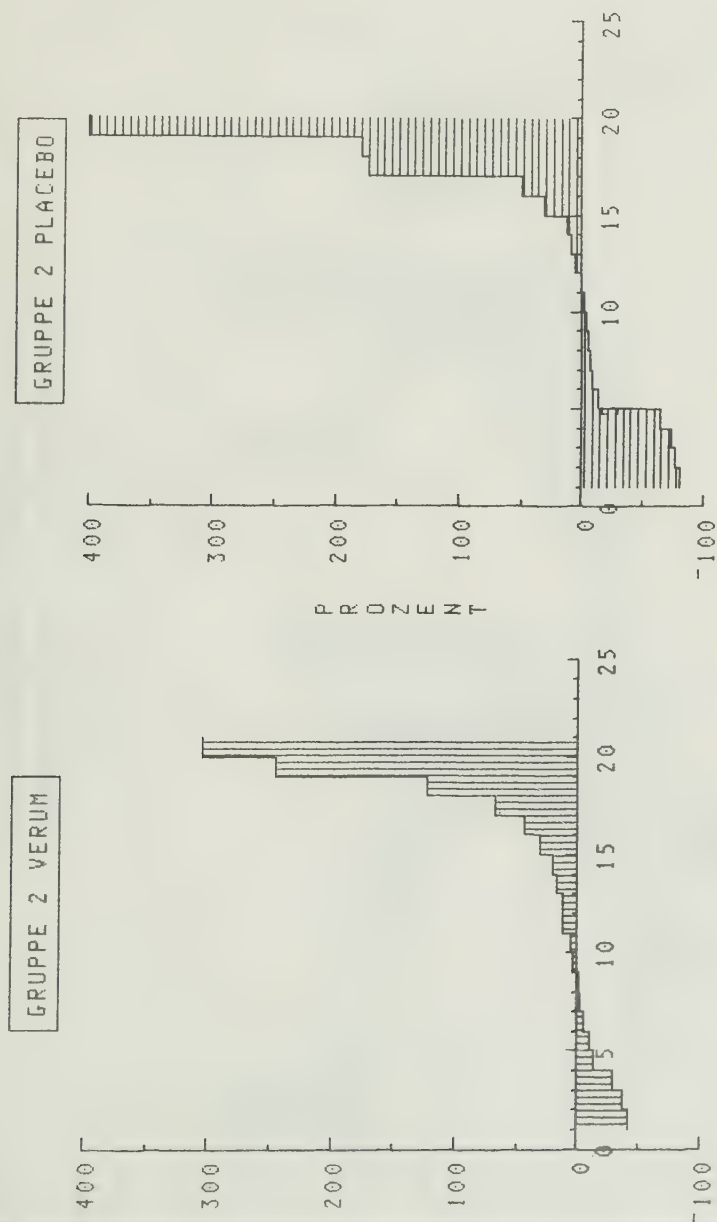
RUHEDURCHBLUTUNG VOR HYPERAEMIE
PROZENTUALE AENDERUNG

Abb. 16



Abb. 17





RUHEDURCHBLUTUNG NACH HYPERAEMIE
PROZENTUALE AENDERUNG

Abb. 19

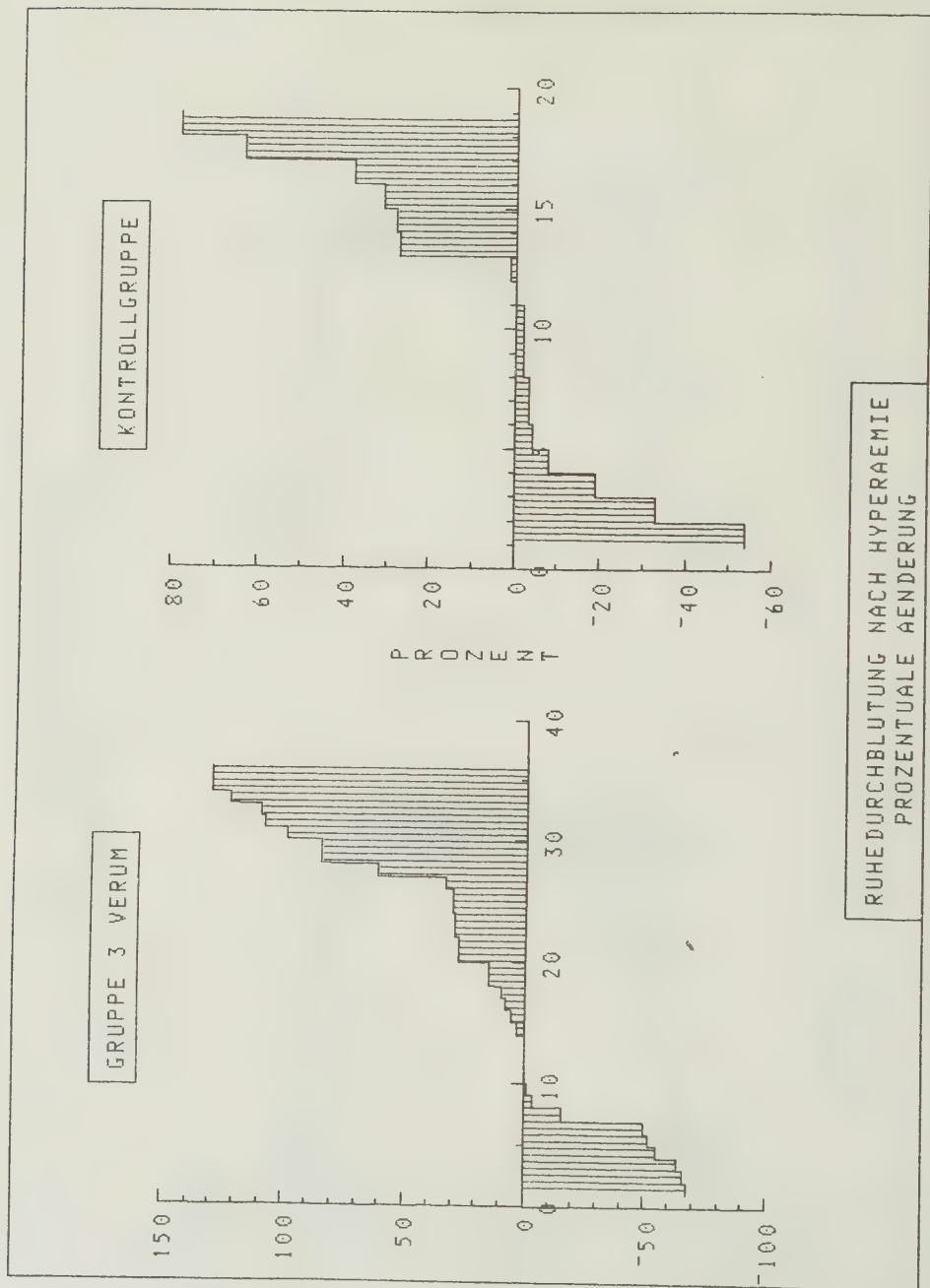
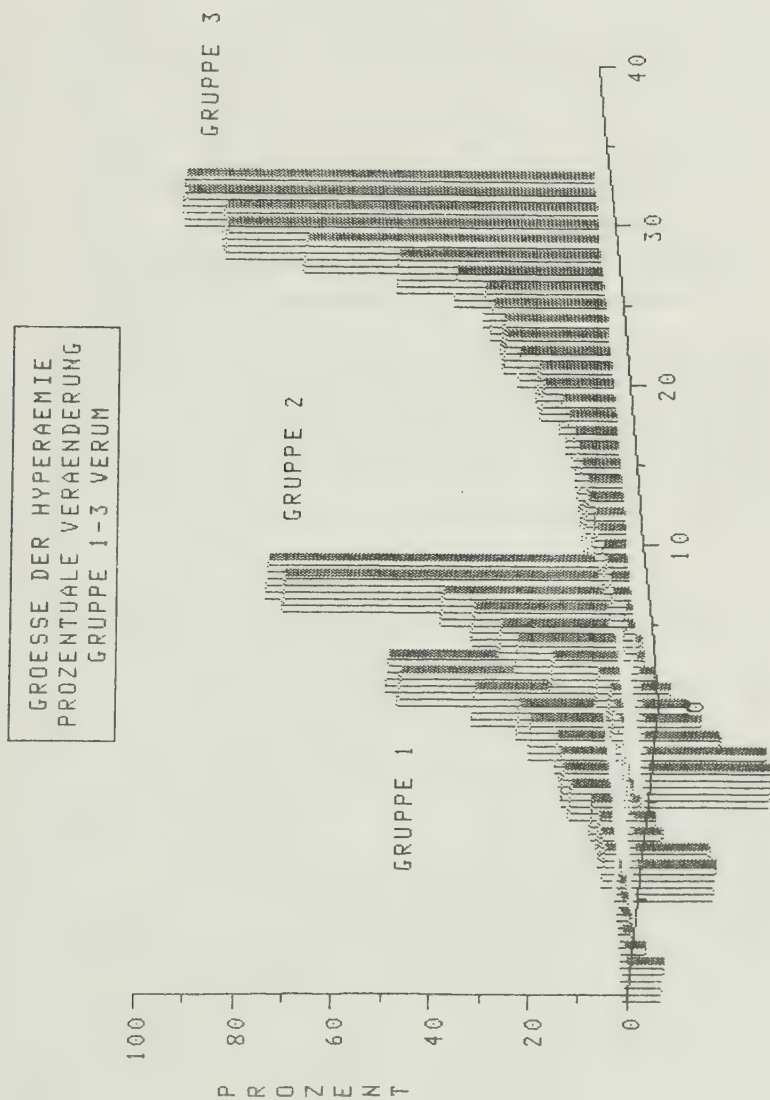


Abb. 20



4.6 Umfänge der Extremitäten

Die Umfangsmessungen der Extremitäten im Unter- und Oberschenkelbereich zeigen in allen vier Gruppen -sowohl bei Verum als auch bei Placebo- keine wesentlichen, statistisch signifikant nachweisbaren Unterschiede bei den Mittelwerten zu Beginn und am Ende der Beobachtungsdauer. Lediglich Gruppe I/Verum zeigt signifikante Unterschiede bei Unterschenkelumfängen im Verlauf der Behandlung; dies ist für die Mittelwerte zu Beginn, nach drei Wochen, sowie am Ende der Behandlung nachzuweisen.

Auch die Unterschenkelumfänge der Gruppe IV zeigen signifikante Unterschiede im Vergleich Beginn-Ende der Behandlungsdauer.

Die Umfangsmessungen der Extremitäten erscheinen insofern als statistisch schlecht brauchbare Parameter, als sie von verschiedenen äußeren Einflüssen wie Temperatur und vorhergegangener Bewegung des Probanden abhängig sind.

Zudem kann das Meßband von den einzelnen Prüfern unterschiedlich fest angezogen worden sein.

4.7 Klinische Parameter

Die klinischen Parameter -Krämpfe, Schwellungsgefühl, Schweregefühl, Müde Beine, restless legs und Schmerzen- wurden durch Fragen an den Probanden zu Beginn der Untersuchung ermittelt und in die Schweregrade 0 bis 3 eingeteilt. Die Mittelwerte der Ergebnisse wurden als Säulendiagramm dargestellt. Hierbei wurden die einzelnen Gruppen mit ihrer Unterteilung in Verum und Placebo jeweils in einer Abbildung zusammengefaßt.

Bei Gruppe I ergibt sich kein Unterschied in der Besserung der Beschwerden zwischen Verum- und Placebo-Gruppe.

Die Werte der Placebo-Gruppe liegen lediglich im Schnitt höher als die der Verum-Gruppe. Bei allen sechs Patienten kann eine Verbesserung verzeichnet werden. Lediglich der Parameter "Schmerzen" ändert sich in der Verum-Gruppe kaum.

Bei Gruppe II liegen die Werte der Placebo-Gruppe meist niedriger als bei der Verum-Gruppe. Eine Ausnahme bilden die Werte für "Krämpfe", die bei der Verum-Gruppe niedriger sind, und die Werte für "Restless legs", die bei beiden Untergruppen etwa gleich hoch sind. Auch hier kann eine stete Abnahme der Beschwerden verzeichnet werden.

Gruppe III, bei der es keine Unterteilung in Verum und Placebo gibt, zeigt ebenfalls eine konstante Abnahme in der Schwere der Beschwerden. Lediglich die Mittelwerte liegen bei dieser Gruppe höher als bei beiden anderen. Bei den Gruppen I und II liegen sie bei 1 bis 1,5, während sie bei Gruppe III zwischen 1,5 und 2 liegen.

Bei der Kontrollgruppe liegen die Mittelwerte im Bereich der ersten beiden Gruppen, nämlich bei 1 und 1,5. Eine Ausnahme bildet der 3-Wochen-Wert für "restless legs", der mit 2,0 den absoluten Höchstwert darstellt. Bei dieser Gruppe läßt sich keine Abnahme verzeichnen, die Werte steigen sogar nach den ersten drei Wochen und fallen dann wieder ab. Nur bei "Schweregefühl" und "Krämpfen" kann eine leichte Abnahme bzw. Konstanz erkannt werden.

Abb. 21 bis 24

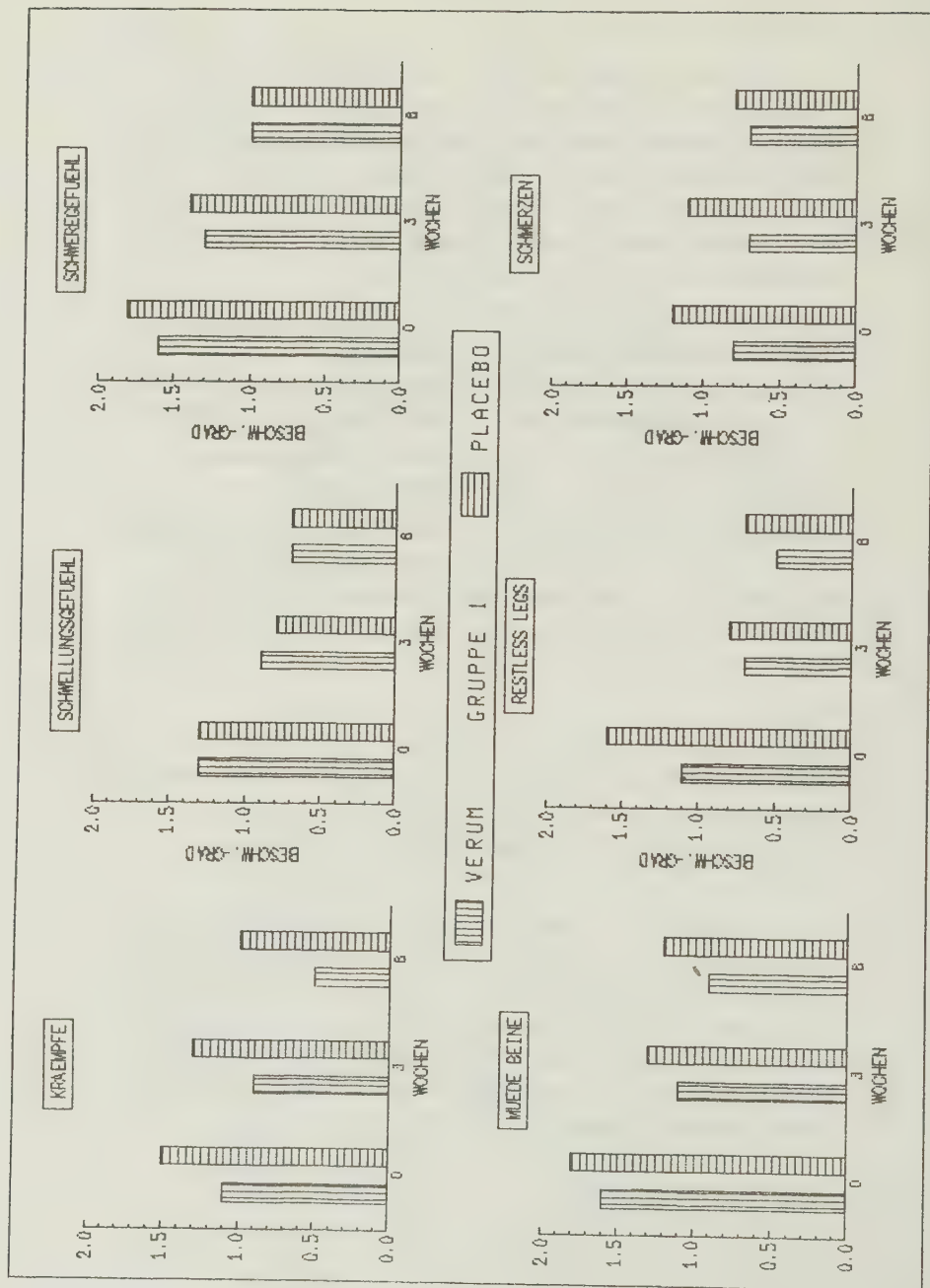
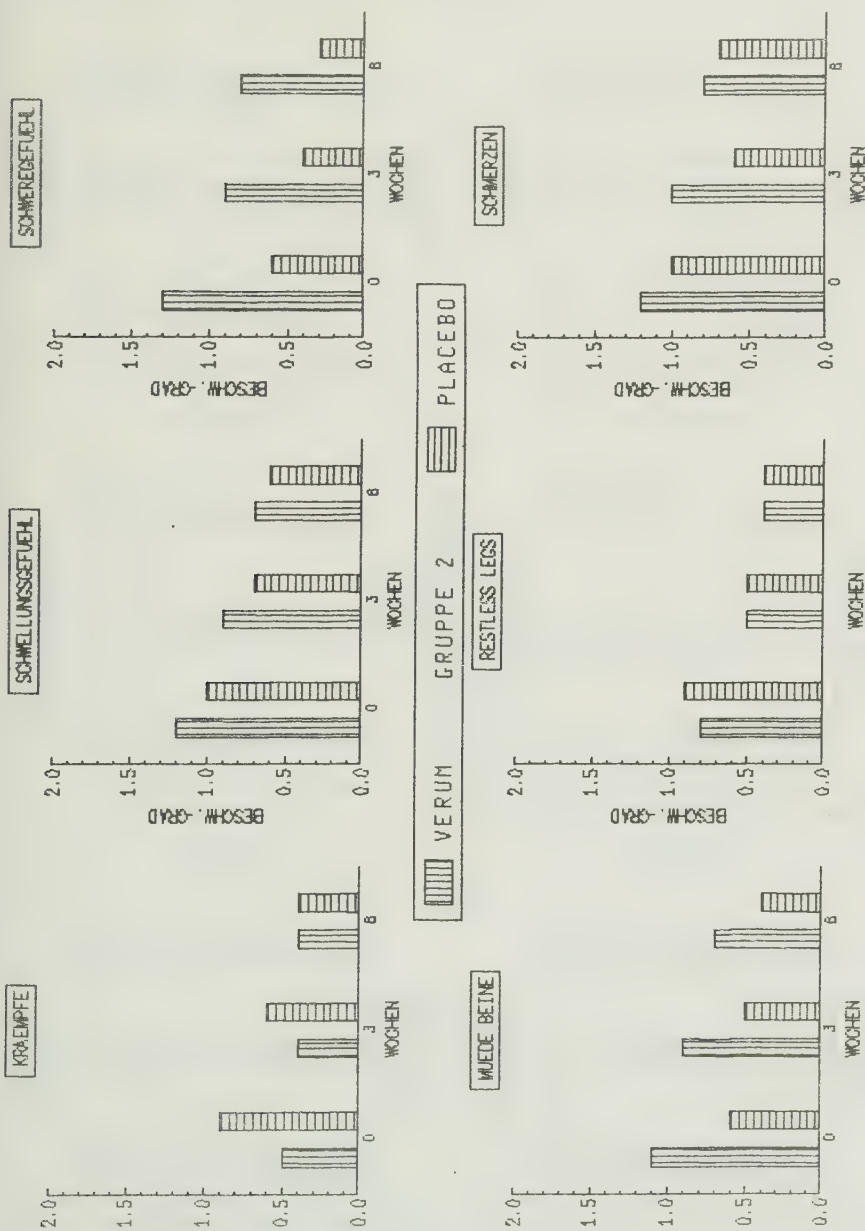


Abb. 22



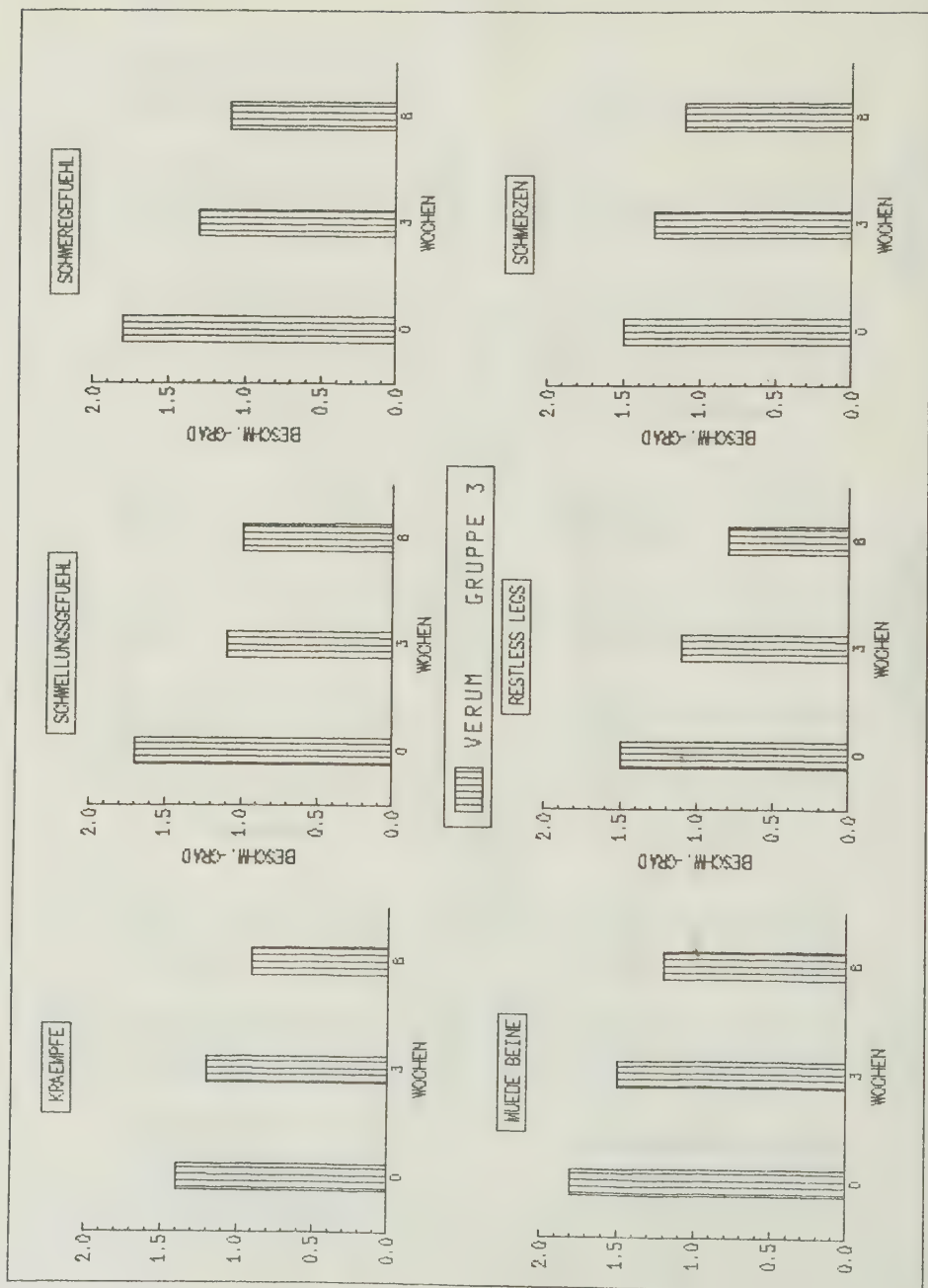
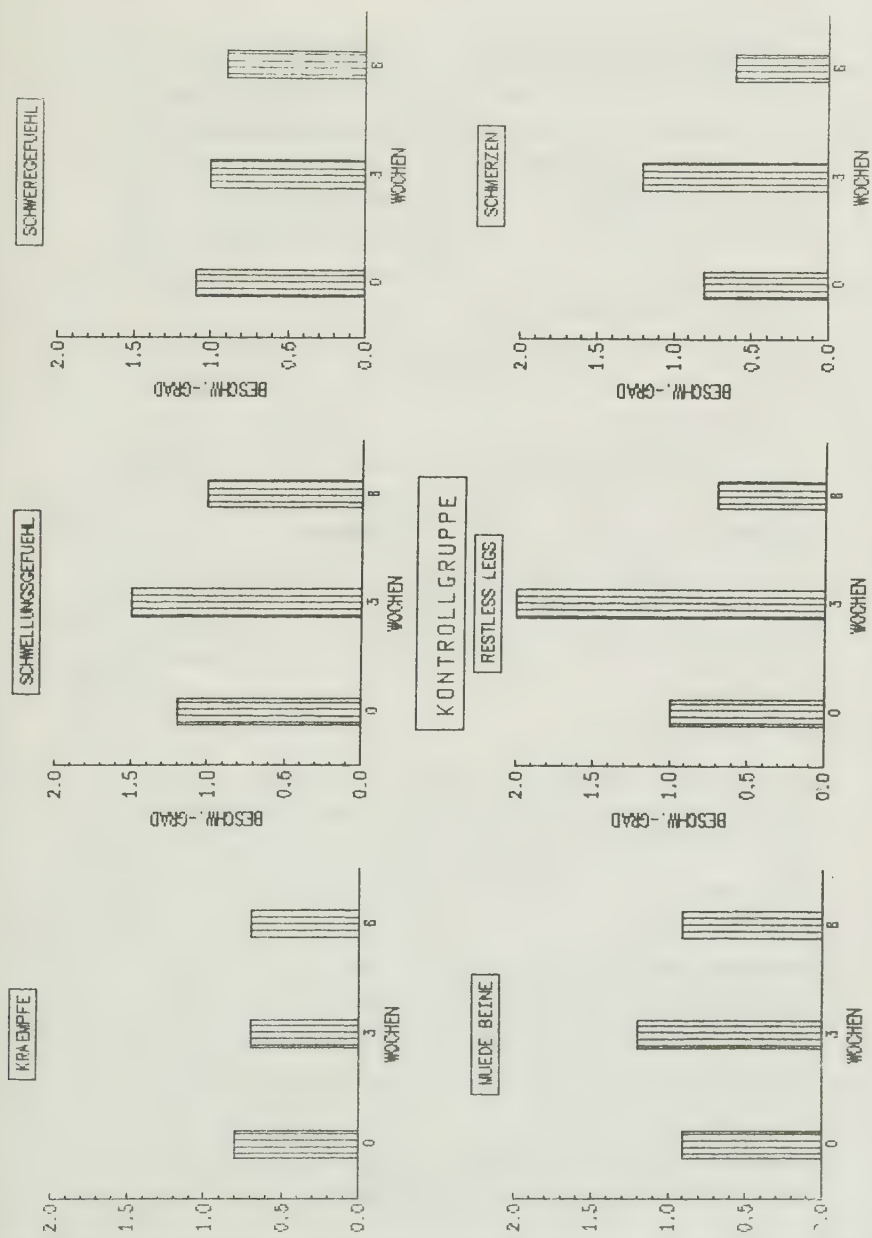


Abb. 24



4.8 Subjektive Wirkung und Nebenwirkung der Medikation

I. Verum-Gruppen

Die Patienten der Verum-Gruppe I (n = 10) und II (n = 10) sowie die Patienten der Gruppe III (n = 19) wurden am Ende der Beobachtungszeit nach der Verbesserung der im klinischen Untersuchungsbogen aufgeführten subjektiven Beschwerden gefragt. Dabei gaben in Gruppe I vier Patienten "erhebliche Besserung", drei "Besserung" und drei "keine wesentliche Besserung" an.

In Gruppe II gaben drei "erhebliche Besserung" fünf "Besserung" und zwei "keine Besserung" an.

In Gruppe III berichteten drei Patienten von einer "erheblichen Besserung" 15 von "Besserung" und lediglich ein Patient gab "keine Besserung" an.

Nebenwirkungen wie Magendruck, Verdauungsbeschwerden, Schwindel, Kribbeln in den Beinen und Unruhe schilderte in Gruppe I ein Patient, neun verneinten solche Nebenwirkungen.

In Gruppe II berichteten drei Patienten von den genannten Nebenwirkungen, sieben verneinten diese.

In Gruppe III bemerkten alle 19 Patienten keinerlei Nebenwirkung.

II. Placebo-Gruppen

Von den Placebo-Patienten der Gruppen I und II gab in Gruppe I ein Patient "erhebliche Besserung" zwei gaben "Besserung" und sieben "keine Besserung" der klinischen Beschwerden an.

In Gruppe II gaben vier Probanden "Besserung" und sechs "keine Besserung" an.

Nebenwirkungen wie Appetitlosigkeit, Ziehen in den Armen, Exantheme und Unruhe schilderten in Gruppe I ein Patient, die übrigen neun Probanden stellten diese Nebenwirkungen nicht fest.

In Gruppe II berichten zwei Patienten von solchen Nebenwirkungen, acht bemerkten diese nicht.

Ergänzend sollte noch erwähnt werden, daß die acht Patienten der Kontrollgruppe keinerlei Besserung angaben.

Siehe Tab. 11

Tab. 10 Aufschlüsselung der Nebenwirkungen

Gruppe	Nebenwirkung Verum	Nebenwirkung Placebo
I	1 Magendruck	1 weniger Unruhe
II	1 Verdauungsstörung	1 weniger Appetit
	1 Schwindel	1 Ziehen der Arme
	1 Kribbeln der Beine	1 Exanthem
	1 Unruhe	
III	keine Nebenwirkungen	

Tab. 11 Wirkung und Nebenwirkung

	I-V	I-P	II-V	II-P	III
erhebliche Besserung	4	1	3	-	3
Besserung	3	2	5	4	15
0	3	7	2	6	1
Verschlechterung	-	-	-	-	-
Nebenwirkung	1	1	4	3	-
davon gravierend	-	-	1	1	-

5 Vergleich der statistisch ausgewerteten Meßparameter zwischen den einzelnen Gruppen

Im Folgenden werden die genannten Meßparameter auf die Signifikanz ihrer Unterschiede hin untersucht. Dabei werden die Mittelwerte der einzelnen Gruppen untereinander verglichen und in Tabellen mit Symbolen für Anfangs- und Endwert das Vorhandensein eines signifikanten Unterschiedes dargestellt.

5.1 Ruhedurchblutung vor reaktiver Hyperämie, Rv

Auf eine tabellarische Auflistung wird verzichtet, da sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen herausstellten. Dies gilt sowohl für die Mittelwerte zu Beginn als auch am Ende der Behandlung .

5.2 Ruhedurchblutung nach reaktiver Hyperämie, Rn

Die Gruppe I/Verum zeigt, wie aus Abb. 25 zu ersehen ist, zu Beginn der Behandlung einen signifikanten Unterschied (Irrtumswahrscheinlichkeit 5 %) zur Gruppe II/Placebo.

Außerdem ist ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe, sowohl der Anfangs- als auch der Endwerte, zu verzeichnen.

Die Werte der Placebogruppe zeigen ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zur Gruppe II/Placebo am Anfang, zur Kontrollgruppe jedoch nur bei den Anfangs- und nicht mehr bei den Endwerten.

Die Gruppe II/Verum zeigt einen deutlichen Unterschied zu ihrer Placebo-Gruppe am Anfang und ebenfalls zur Kontrollgruppe am Anfang. Die II-Placebogruppe zeigt signifikante Unterschiede zu den Anfangswerten der Gruppen I/Verum, I/Placebo, II/Verum und III auf.

Die Gruppe III zeigt nur einen signifikanten Unterschied zu den Anfangswerten der Gruppe II/Placebo und der Kontrollgruppe auf.

Die Kontrollgruppe weist signifikante Unterschiede zu den Anfangswerten aller Gruppen, außer der II/Placebo auf, zusätzlich auch noch zum Endwert der Gruppe I/Verum.

Abb. 25

5.3 Größe der reaktiven Hyperämie, rH

Wie aus Abb. 26 zu ersehen ist, weist weder die Gruppe I/Verum, noch die Gruppe II/Verum einen signifikanten Unterschied zu einer anderen Gruppe auf.

Die Gruppe I/Placebo zeigt zu Anfangs- und Endwerten der Gruppe II/Placebo und den Anfangswerten der Kontrollgruppe einen signifikanten Unterschied.

Die dritte Gruppe hat signifikante Unterschiede zu allen Werten der Gruppen II/Placebo und zur Kontrollgruppe IV.

Abb. 26

5.4 Dauer der reaktiven Hyperämie, D

Die Endwerte der Gruppe I/Verum unterscheiden sich signifikant von denen der Gruppe II/Placebo, während sich die Anfangswerte der Gruppe II/Verum signifikant von denen der beiden Placebo-Gruppen unterscheiden.

Die dritte Gruppe weist einen signifikanten Unterschied zum Endwert der Gruppe II/Placebo auf.

Die Kontrollgruppe zeigt zu keiner der anderen Gruppen signifikante Unterschiede.

Abb. 27

5.5 Boluswanderungsgeschwindigkeit, vB

Bei diesem Parameter wurden nur zu Beginn der Untersuchung Messungen vorgenommen, so daß zur Berechnung der Signifikanzen nur Anfangswerte hinzugezogen werden konnten.

Hierbei ergab sich bei der Gruppe I/Verum ein signifikanter Unterschied zu den Werten der Gruppe I/Placebo und III.

Die Gruppe II/Verum weist einen signifikanten Unterschied zu den Gruppen III und IV auf.

Die zwei Placebo-Gruppen zeigen untereinander statistische Unterschiede. Die Gruppe III unterscheidet sich von allen anderen Gruppen in ihrer Boluswanderungsgeschwindigkeit statistisch signifikant.

Ein weiterer signifikanter Unterschied ergibt sich zwischen den Gruppen I/Placebo und IV.

Abb. 28

UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN GRUPPEN ¹ =====

Ruhedurchblutung nach Hyperämie

Gruppe	1V	1P	2V	2P	3V	4K
1V		--	--	+-	--	++
1P	--		--	+-	--	+-
2V	--	--		+-	--	+-
2P	+-	+-	+-		+-	--
3V	--	--	--	+-		+-
4K	++	+-	+-	--	+-	

Abb. 25

Größe der Hyperämie

Gruppe	1V	1P	2V	2P	3V	4K
1V		--	--	--	--	--
1P	--		--	++	--	+-
2V	--	--		--	--	--
2P	--	++	--		++	--
3V	--	--	--	++		++
4K	--	+	--	--	++	

Abb. 26

Dauer der Hyperämie

Gruppe	1V	1P	2V	2P	3V	4K
1V		--	--	+	--	--
1P	--		+-	--	--	--
2V	--	+-		+-	--	--
2P	+-	--	+-		+	--
3V	--	--	--	+		--
4K	--	--	--	--	--	

Abb. 27

Boluswanderungsgeschwindigkeit

Gruppe	1V	1P	2V	2P	3V	4K
1V		+	-	-	+	-
1P	+		-	+	+	+
2V	-	-		-	+	+
2P	-	+	-		+	-
3V	+	+	+	+		+
4K	-	+	+	-	+	

Abb. 28

¹ Erstes Symbol: Anfang
 Zweites Symbol: Ende der Behandlung
 + : Signifikanz
 - : Keine Signifikanz

6 Signifikanzberechnung abhängig von bestimmten
 Auswahlkriterien

Pro Proband wurde nach zwei verschiedenen Auswahlkriterien die schlechtere Extremität ausgewählt; innerhalb dieser so gebildeten neuen Gruppen werden die Unterschiede der Werte vor und nach Untersuchungszeitraum auf ihre Signifikanz hin geprüft. Als Prüfparameter wurde beide Male die Größe der reaktiven Hyperämie gewählt.

6.1 Signifikanzberechnung, ausgewählt nach kleinerer
 Boluswanderungsgeschwindigkeit vB

Als Auswahlkriterium galt hier die Boluswanderungsgeschwindigkeit, d.h. die Extremität mit der kleineren Boluswanderungsgeschwindigkeit wurde als die schlechtere gesehen und somit zur Berechnung herangezogen.

Tab. 12 Signifikanzprüfung auf Besserung der reaktiven Hyperämie,
 ausgewählt nach kleinerer Boluswanderungsgeschwindigkeit

Gruppe	$\bar{d}$ (ml/100g/60 s)	s	Signifikanz
I Verum	1,657	0,941	-
II Verum	2,030	1,256	-
III	2,545	0,932	+
IV	1,357	0,569	+
I Placebo	2,050	1,204	-
II Placebo	0,423	1,351	-

$\bar{d}$: Mittelwert der Differenzen Anfang-Ende

Aus Tab. 12 ist ersichtlich, daß die Differenz der Anfangs- und Endwerte nur in den Gruppen III und IV statistisch signifikant ist. In den beiden ersten Gruppen ergibt sich weder bei Verum noch Placebo eine signifikante Besserung der reaktiven Hyperämie.

6.2 Signifikanzberechnung, ausgewählt nach kleinerer Hyperämie

Als nächstes Auswahlkriterium für die schlechtere Extremität wählten wir die Größe der reaktiven Hyperämie.

Die Extremität mit der kleineren reaktiven Hyperämie wurde zur Berechnung der Besserung der reaktiven Hyperämie herangezogen.

Tab. 13 Signifikanzprüfung auf Besserung der reaktiven
Hyperämie, ausgewählt nach kleinerer reaktiver
Hyperämie

Gruppe	$\bar{d}$ (ml/100g/60 s)	s	Signifikanz
I Verum	2,426	0,850	+
II Verum	2,752	1,557	+
III	2,547	0,809	+
IV	0,712	0,404	-
I Placebo	1,998	0,891	-
II Placebo	1,798	1,182	-

Wie aus Tab. 13 zu ersehen ist, zeigen die drei Gruppen, die den Wirkstoff O - β -Hydroxyethyl-rutose erhielten, nämlich I/Verum, II/Verum und III eine signifikante Besserung der Anfangs- und Endwerte der reaktiven Hyperämie.

Bei den Placebo-Gruppen sowie bei der Kontrollgruppe zeigt sich keine statistisch signifikante Besserung der reaktiven Hyperämie zu Beginn und am Ende der Beobachtungsperiode.

7 Korrelationen

Um festzustellen, ob einzelne Untersuchungskriterien voneinander abhängig sind, wurde das Gesamtkollektiv, mit Ausnahme der Kontrollgruppe, auf Korrelation untersucht.

In Tab. 14 sind die Untersuchungskriterien mit den entsprechenden Korrelationskoeffizienten (a), Signifikanzwahrscheinlichkeiten (b) und Stichprobenumfängen (c) zusammengefaßt.

Tab. 14: Korrelationen

		rH	D	vB	rH ₆	D ₆	%
Alter	a	-0,63	-0,16	-0,43	-0,63	-0,21	0,01
	b (%)	0,01	9,6	0,01	0,01	2,3	90,7
	c	115	115	111	115	115	115
Korrel.		neg.	0	neg.	neg.	neg.	0
rH	a		0,00	0,37	0,95	0,14	-0,20
	b (%)		97,4	0,01	0,01	13,0	3,4
	c		115	111	115	115	115
Korrel.			0	pos.	pos.	0	neg.

rH = reaktive Hyperämie (ml/100g/60 s)

rH₆ = reaktive Hyperämie nach 6 Wochen

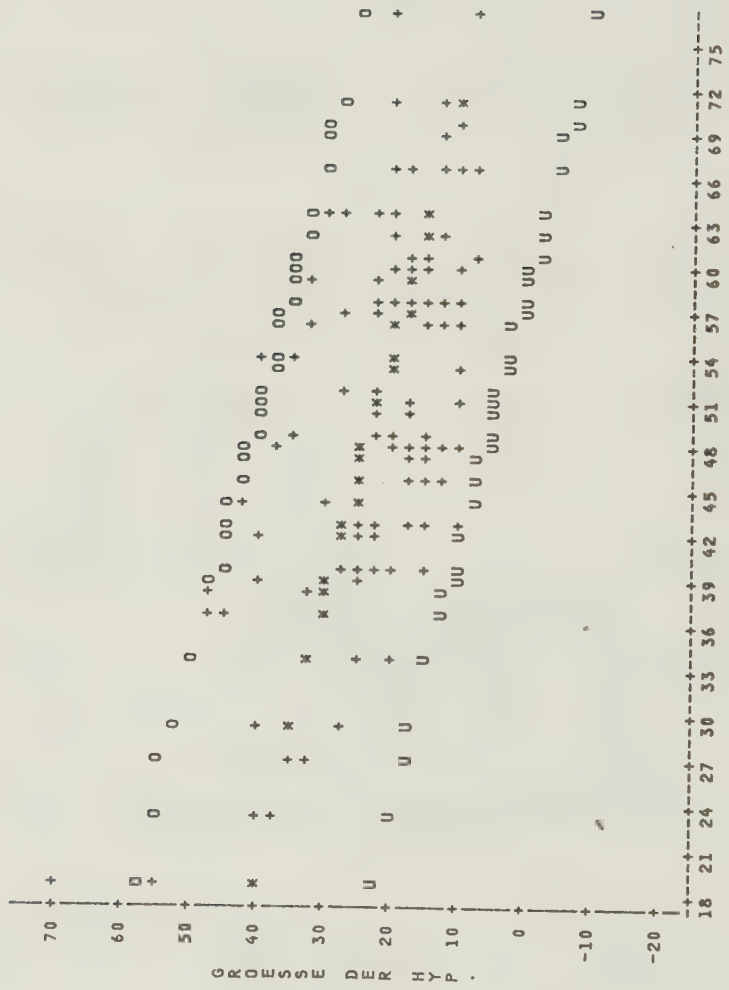
D = Dauer der Hyperämie (s)

D₆ = Dauer der Hyperämie nach 6 Wochen

vB = Boluswanderungsgeschwindigkeit (cm / s)

% = prozentuale Besserung der reaktiven Hyperämie

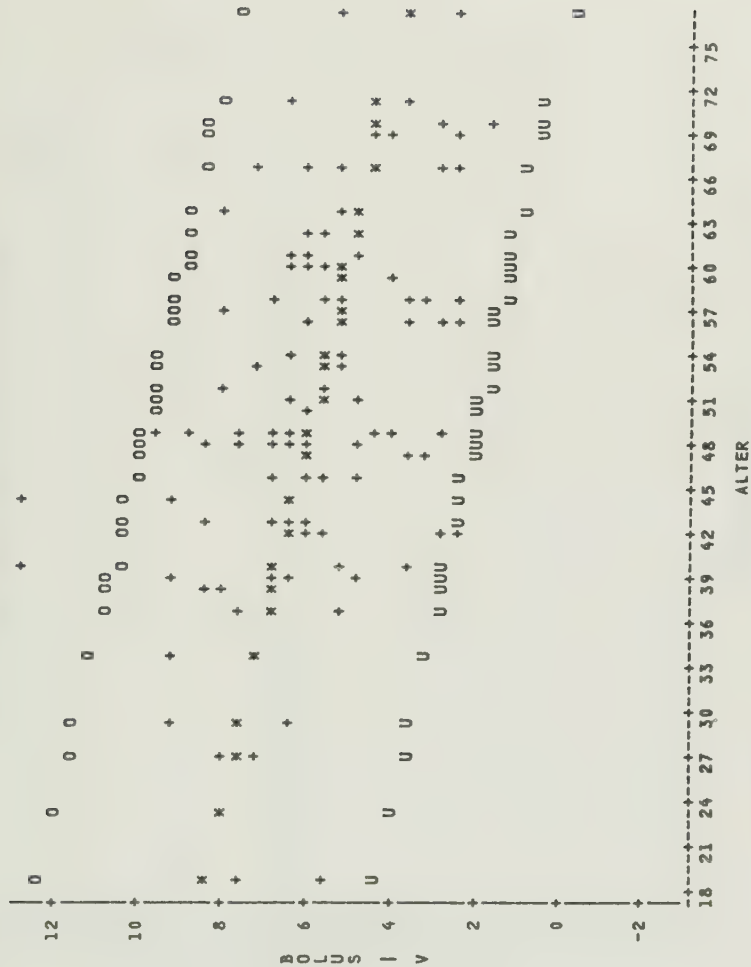
REGRESSION ALTER / GROESSE DER HYPERAEMIE



ALTER

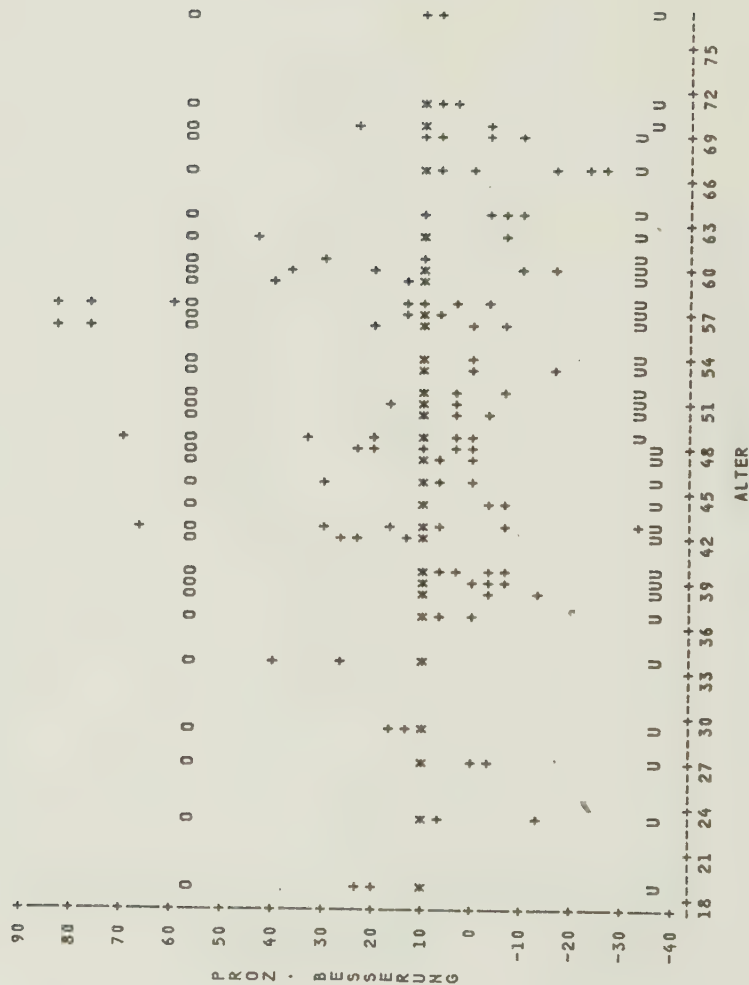
+ = TATSÄCHLICHER WERT * = ERRECHNETER WERT (REGRESSIONSGERADE)
 U = UNTERE VERTRAUENSGRENZE (95%) 0 = OBERE VERTRAUENSGRENZE (95%)

REGRESSION ALTER / BOLUSWANDERUNGSGESCHWINDIGKEIT



+ = TATSÄCHLICHER WERT * = ERRECHNETER WERT (REGRESSIONSGERADE)
U = UNTERE VERTRAUENSGRENZE (95%) 0 = OBERE VERTRAUENSGRENZE (95%)

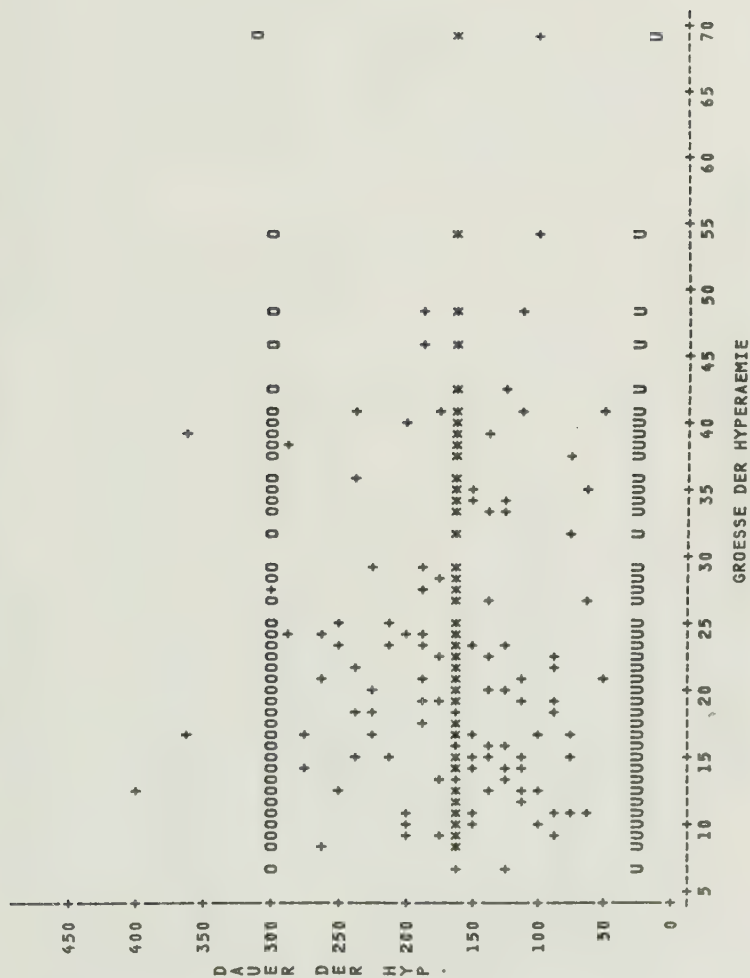
REGRESSION ALTER / PROZENTUALE BESSERUNG DER HYPERAEMIE



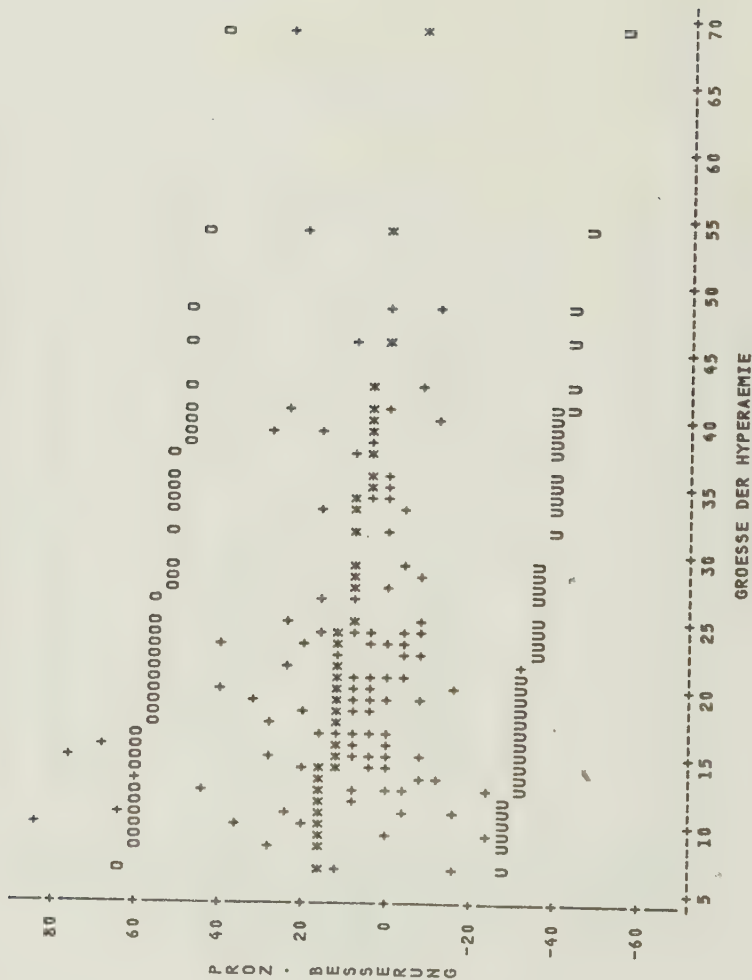
+ = TATSÄCHLICHER WERT * = ERRECHNETER WERT (REGRESSIONSGERADE)
U = UNTERE VERTRAUENSGRENZE (95%) O = OBERE VERTRAUENSGRENZE (95%)

R E G R E S S I O N

GROSSE DER HYPERAEMIE / DAUER DER HYPERAEMIE



REGRESSION GROSSE DER HYPERAEMIE / PROZ. BESSERUNG DER HYPERAEMIE



+ = TATSÄCHLICHER WERT * = ERRECHNETER WERT (REGRESSIONSGERADE)
U = OBERE VERTRAUENSGRENZE (95%) 0 = OBERE VERTRAUENSGRENZE (95%)

Aus Tab. 14 ist ersichtlich, daß mit steigendem Alter sowohl die Größe der reaktiven Hyperämie, als auch die Boluswanderungsgeschwindigkeit abnimmt. Die prozentuale Besserung der reaktiven Hyperämie ist vom Alter der Patienten abhängig.

Die reaktive Hyperämie weist keinen Zusammenhang mit der Dauer der reaktiven Hyperämie auf, wohl aber mit der venösen Boluswanderungsgeschwindigkeit. Die prozentuale Besserung der Hyperämie ist umso größer, je kleiner der Ausgangswert der reaktiven Hyperämie ist.

Die eben dargestellten Korrelationen wurden noch zusätzlich mit Hilfe der Regressionsanalyse grafisch dargestellt.

In den folgenden Darstellungen bezeichnet

- " + " die jeweiligen tatsächlichen Werte der abhängigen Variablen,
- " * " die aufgrund der Regressionsangleichung errechneten Vorhersagewerte,
- " 0 " die obere Vertrauensgrenze mit 95 % Wahrscheinlichkeit,
- " U " die untere Vertrauensgrenze mit 95 % Wahrscheinlichkeit.

Um einen Zusammenhang zwischen der Größe der reaktiven Hyperämie und ihrer Dauer besser darstellen zu können, wurden nur die schlechter durchbluteten Extremitäten der Gruppe III herangezogen, da die mehr oder weniger gesunden Beine das Ergebnis verfälschen. Die Selektion erfolgte durch Auswahl der Extremität mit der kleineren reaktiven Hyperämie. Dadurch verblieben in Gruppe III 19 Extremitäten für die Auswertung. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 2,4 % ergab sich eine Korrelationskoeffizienz von 0,51 zwischen r_H und D.

Bei derselben Gruppe wurde auch der Zusammenhang der Ruhedurchblutung vor und nach reaktiver Hyperämie untersucht mit dem Ergebnis, daß die "Ruhedurchblutung nach" signifikant höher ist, als die "Ruhedurchblutung vor" ($t = 2,61$).

8 Diskussion der Ergebnisse

Die Xenon-Muskelclearance ist eine von mehreren Arbeitsgruppen erprobte Untersuchungsmethode mit guter Reproduzierbarkeit und kann sinnvoll zur Therapiekontrolle und zur Analyse pharmakologischer Einflüsse, sowie als exakter Parameter bei Analysen der Durchblutung und des Stoffwechsels in der Skelettmuskulatur herangezogen werden.

Unterschiedliche quantitative Ergebnisse beruhen auf Variationen der Untersuchungstechnik (ZEITLER 41, 42).

Dabei ist zu erwähnen, daß Xenon als Edelgas inert ist und mit den Zellbestandteilen keine chemischen Verbindungen eingeht; Zellmembranen stellen daher für Xenon keine Diffusionsschranke dar (LASSEN 21, KETY 15).

Wegen der guten Reproduzierbarkeit, der einfachen Versuchsführung, und der geringen Belastung und Gefährdung des Patienten (SCHOOP 38) wird in vorliegender Arbeit die Xenon-133-Muskelclearance als Meßmethode verwendet, um die peripheren Durchblutungsverhältnisse an der unteren Extremität bei Patienten mit unterschiedlich schweren Erkrankungen des Venenapparates -auch im Vergleich zu nicht erkrankten Probanden- zu untersuchen.

Diese Methode wurde bereits von zahlreichen anderen Untersuchern verwendet und beschrieben (wie z.B. KLEMM 16, 17, 18, 19, PFLEGHAR 33, PABST 27, MAUBACH 26).

Im Gegensatz zu anderen Autoren (z.B. FRAITZL 8, PFLEGHAR 33) welche bei arteriellen Angiopathien eine Stadieneinteilung entweder nach Ratschow oder Fontane (vier Schweregrade) wählen, teilen wir in dieser Arbeit unser Probandenkollektiv in drei Schweregrade ein in Abhängigkeit von der venösen Hämodynamik (Durchblutungsgeschwindigkeit), hier als Boluswanderungsgeschwindigkeit bezeichnet.

MAUBACH (26), wählte eine Einteilung in Schweregrade abhängig von venographischen Untersuchungen.

Auf einen Vergleich zwischen Boluswanderungsgeschwindigkeit und phlebographischen Ergebnissen verzichteten wir, da eine phlebographische Kontrolle nicht bei allen Patienten möglich war; andere Untersucher konnten bereits feststellen, daß bei Venengesunden

eine höhere Strömungsgeschwindigkeit im Ober- und Unterschenkel vorliegt als bei Venenkranken. Dies wurde festgestellt durch Messung der maximalen Geschwindigkeit des venösen Rückstroms mit Radioisotopen (MAUBACH 26, RIECKERT 34, SAMEK und BAKOS 36).

Somit erschien uns die Boluswanderungsgeschwindigkeit als geeigneter Parameter für die Einteilung in Schweregrade bei Erkrankungen der venösen Gefäßbahnen an den unteren Extremitäten.

Klinische Parameter wie Schmerzen, Schweregefühl, Schwellungsgefühl, restless legs, Müde Beine und Krämpfe wurden in Schweregrade 0 bis 3 eingeteilt.

Eine korrelierbare Zuordnung zu unserer Gruppeneinteilung ergab sich dabei nicht; außerdem eignen sich diese Parameter nicht zur genauen Verlaufsbeurteilung. Übereinstimmende oder ähnliche Ergebnisse werden auch anderenorts berichtet (KLEMM 16, 17, MAUBACH 26).

Bei unseren Probanden, einschließlich der Kontrollgruppe, verwendeten wir als Meßparameter Ruhedurchblutung vor reaktiver Hyperämie R_v , Ruhedurchblutung nach reaktiver Hyperämie R_n , Größe der reaktiven Hyperämie rH und Dauer der reaktiven Hyperämie D .

Die beiden ersten Meßparameter wurden von vielen anderen Untersuchern ebenfalls verwendet, um Durchblutungsverhältnisse an den unteren Extremitäten zu beurteilen (KLEMM 17, PABST 27-31, MAUBACH 26, LASSEN 21 - 23).

Wie auch andere Autoren immer wieder bestätigen, eignet sich die Ruhedurchblutung vor und nach reaktiver Hyperämie jedoch nicht in ausreichenden Maße, um zum einen zwischen pathologisch und normal zu unterscheiden, und zum anderen sichere Aussagen in der Verlaufsbeurteilung, insbesondere unter medikamentöser Therapie, z.B. mit $O - \beta$ -Hydroxy-ethyl-rutoside, machen zu können. (SCHOOP 38, KLEMM 17, LINDBERG 24, 25, PFLEGHAR 33, BOLLINGER 3, PABST 31, HENGST 12, KAMPIK 14).

Dies ist wohl zum großen Teil darauf zurückzuführen, daß bei verschiedenen Probanden von verschiedenen Ausgangswerten bzw. Normalwerten ausgegangen werden muß (KLEMM 17, 18, 19, PABST 27-31, SCHOOP 38 und ZEITLER 41, 42), wobei Trainingszustand, Beruf, Adipositas und andere Faktoren eine entscheidende Rolle spielen.

Bei unseren Untersuchungen bestätigte sich, daß sich die Ruhedurchblutung in der Beobachtungszeit weder in den Verum- noch Placebo-Gruppen, noch in den einzelnen nach Schweregrad eingeteilten Gruppen wesentlich verändert. Somit eignet sich die Ruhedurchblutung nicht als Meßkriterium für die Beurteilung des Erfolgs einer medikamentösen Therapie.

Um die Größe und die Dauer der reaktiven Hyperämie in ihrer Aussagekraft als Verlaufspareter bzw. als Pareter eines Therapieerfolges beurteilen zu können, ist es wichtig zu erwähnen, wie bei den Versuchsbedingungen die reaktive Hyperämie herbeigeführt wurde.

Nach DAHN (6), STRANDALL (39), TÖNNESEN (40), wächst der Blutstrom in der reaktiven Hyperämie mit steigender Arbeitsleistung der Versuchsperson bis zu einer oberen Grenze. Da diese Arbeit und die Dauer der arteriellen Sperre bei einzelnen Autoren verschieden war, wurde die Reduzierung der Hyperämiedurchblutung Kranker in Prozent vom Durchschnittswert der Gesunden des selben Untersuchers in Tabelle 1, Seite 18 angegeben.

Bei unseren Probanden wurde für 5 Minuten eine Ischämie erzeugt, die Dauer der Arbeitsleistung betrug 3 Minuten, als Art der Arbeitsleistung wählten wir beim liegenden Patienten die Dorsal- und Plantarflexionen des Fußes.

Was die Größe der reaktiven Hyperämie betrifft, so ist der Ausgangsmittelwert bei der Kontrollgruppe am größten; die Mittelwerte verkleinern sich von Gruppe I zu III.

Auf dem Niveau der 5%-Irrtumswahrscheinlichkeit läßt sich nur der Unterschied zwischen Kontrollgruppe und Gruppe III fassen.

Alle drei Gruppen, welche mit der Substanz $O - \beta - HR$ behandelt wurden, zeigen einen Anstieg der Mittelwerte am Ende der Behandlungsdauer, der sich zudem signifikant sichern läßt.

Dagegen haben die Gruppen ohne Wirkstoff, nämlich die Placebo-Gruppen I und II und die Kontrollgruppe, keinen derartigen Anstieg zu verzeichnen.

Ähnliche Ergebnisse werden bereits von KLEMM und LUDWIG (17) berichtet, wobei damals Zweifel geäußert wurden, ob nicht der therapeutische Effekt allein durch zusätzliche Kompressionsverbände, Entwässerungstherapie und anderes hervorgerufen worden sein könnte. Bei unseren Probanden wurde nach Möglichkeit versucht, eine zusätzliche Beeinflussung des venösen Rückstroms, wie oben erwähnt, auszuschließen.

Setzt man voraus, daß die Größe der reaktiven Hyperämie ein relativ zuverlässiges Maß für die Qualität der Durchblutung der unteren Extremität, insbesondere des venösen Rückstroms, darstellt, so ergibt sich folgende Aussage:

Jene Versuchspersonen, die die Wirksubstanz Rutoside im Beobachtungszeitraum verabreicht bekamen, zeigen eine Verbesserung der venösen Durchblutung der Beine, und dies umso deutlicher, je ausgeprägter die venöse Insuffizienz zu Beginn der Beobachtungszeit war.

Dies konnte statistisch signifikant bestätigt werden.

Es zeigte sich auch, daß mit zunehmenden Lebensalter die Größe der reaktiven Hyperämie abnimmt; eine Einschränkung der Verbesserung unter der Wirksubstanz ist mit zunehmendem Alter aber nicht zu verzeichnen. Desgleichen zeigt die Boluswanderungsgeschwindigkeit mit zunehmenden Lebensalter abnehmende Tendenz. Bereits LASSEN (21 - 23) beschreibt eine Beeinflussung des Clearancewertes durch das Alter des Patienten und den Schweregrad der Erkrankung (die Größe der Hyperämie betreffend).

Übereinstimmend mit früheren Aussagen von KLEMM und LUDWIG (17) läßt sich somit sagen, daß die Wirksubstanz Rutoside bei venöser Insuffizienz eine Verbesserung der venösen Durchblutungssituation bringt, und zwar um so deutlicher, je eingeschränkter die venöse Durchblutung ist, wenn man die Größe der Hyperämie als Meßparameter heranzieht.

Was die Größe der Hyperämie betrifft, so läßt sich die Wirkung unserer Substanz unter anderem durch die Annahme erklären, daß sie die Fließeigenschaften des Blutes begünstigend verändert und zudem eine Beeinflussung der Kapillarendothelzellmembran bewirkt, wodurch die interstitielle Ödembildung herabgesetzt und der periphere Widerstand in Kapillar-Venolen-Übergang vermindert wird.

In Modellversuchen, z.B. an der Kaninchenohrkammer, konnte KLEMM dies wiederholt nachweisen (19), desgleichen in klinischen Versuchen (KLEMM und LUDWIG 17).

Gleiche Wirkmechanismen diskutiert SCHMID-SCHÖNBEIN (37) für die Wirksubstanz Rutoside übereinstimmend mit anderen Autoren.

Die Dauer der Hyperämie zeigt als Parameter für eine Verlaufskontrolle bei unseren Probanden sowohl in den Therapie- als auch in der Kontroll- und den Placebo-Gruppen keine statistisch auswertbaren Veränderungen. Einen Zusammenhang zwischen Dauer der Hyperämie und Größe, wie dies von anderen Autoren (BOLLINGER 3, EHRINGER 7, HILLESTADT 13), insbesondere bei arteriellen Durchblutungsstörungen insofern beschrieben wurde, als mit Einschränkung der reaktiven Hyperämie eine Verlängerung der Dauer zu verzeichnen ist, konnten wir bei unserem Patientengut, bei dem es sich in erster Linie um venöse Durchblutungsstörungen handelte, nicht feststellen.

Bei Selektion des Patientengutes in Bezug auf die schlechter durchbluteten Extremitäten, d.h. bei der Patientengruppe III wurden die Extremitäten mit der kleineren reaktiven Hyperämie ausgewählt. Es ergab sich eine deutlich positive Korrelation zwischen der Größe der reaktiven Hyperämie und der Dauer. Ob dies darauf zurückzuführen ist, daß das morphologische Bild bei venösen Insuffizienzen überwiegend von perivaskulären Veränderungen mitbestimmt ist (Ödem, Verdickung der Basalmembran), während bei arteriellen Durchblutungsstörungen überwiegend das Ausmaß der vaskulären Schäden (Grad der Einengung, Gefäßwandverdickung) ausschlaggebend ist, sodaß hierbei eine direktere Korrelation zwischen Hyperämie, hinsichtlich Größe und Dauer, und dem Ausmaß des Gefäßschadens festgestellt werden kann, muß zumindest diskutiert werden (BOLLINGER 3, HILLESTADT 13, SCHMID-SCHÖNBEIN 37, KLEMM 19).

Weiter wurde festgestellt, daß bei dieser Gruppe die Ruhedurchblutung vor reaktiver Hyperämie signifikant niedriger ist als die Ruhedurchblutung nach v.H.

Dies läßt sich möglicherweise dadurch erklären, daß eine mangelnde Zunahme der reaktiven Hyperämie durch eine anschließende höhere Ruhedurchblutung ausgeglichen wird.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung läßt sich sagen, daß die Dauer der reaktiven Hyperämie allein kein ausreichend sicherer Parameter in der Beurteilung venöser Insuffizienzen ist; desgleichen ist sie kein Verlaufsparemeter, um therapeutische Effekte zu beschreiben. Eine sichere Korrelation zwischen Dauer und Größe der reaktiven Hyperämie ergibt sich nicht, so daß auch das Parameterpaar Dauer-Größe keine sicheren Aussagen erlaubt.

Im Gegensatz zur Geschlechterverteilung bei arteriellen Durchblutungsstörungen bei der eindeutig eine Dominanz des männlichen Geschlechtes zu verzeichnen ist, zeigt sich bei unserem Patienten-gut venöser Durchblutungsstörungen ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechtes, wie bereits vielfach vorher in der Literatur beschrieben.

Der Altersgipfel liegt sowohl bei arteriellen wie venösen Durchblutungsstörungen im gleichen, nämlich im sechsten Lebensjahrzent.

9 Zusammenfassung

In vorliegender Untersuchung, die als randomisierte, placebo-geprüfte Doppelblindstudie durchgeführt wurde, bestimmten wir mit Hilfe der 133-Xenon-Muskelclearance an 67 Probanden, von denen 59 an einer mehr oder minder ausgeprägten venösen Insuffizienz litten, zum einen das Ausmaß der venösen Durchblutungsstörung am Beginn der Beobachtungszeit, zum anderen untersuchten wir bei 39 Patienten die Wirksamkeit des Präparates Rutoside nach 6 Wochen.

Zum Vergleich und zur Kontrolle erhielten im gleichen Zeitraum 20 Patienten Placebo; 8 Patienten, welche weder Placebo noch Rutoside erhielten, dienten als Kontrollgruppe. Zur Einteilung des Schweregrades der venösen Insuffizienz wurde die Boluswanderungsgeschwindigkeit des Isotops verwendet; abhängig von der Geschwindigkeit des Bolus wurde in die Gruppen I - III unterteilt, die Gruppe IV stellte die Kontrollgruppe dar.

Als Meßparameter für den Wirkungsnachweis der Testsubstanz im Vergleich mit Placebo- und Kontroll-Gruppe wählten wir die Ruhedurchblutung vor und nach reakter Hyperämie, sowie die Größe und die Dauer der reaktiven Hyperämie.

Diese vier Parameter wurden statistisch für die einzelnen Gruppen in Signifikanz- und Korrelationsberechnungen ausgewertet.

Weiterhin gingen in die statistische Auswertung das Alter der Probanden, das Geschlecht und die Umfänge der unteren Extremitäten ein.

Die klinischen Parameter wie Krämpfe, Schwellungsgefühl, Schweregefühl, restless legs, müde Beine und Schmerzen, die in Schweregrade von 0 bis 3 eingeteilt wurden, konnten wegen zu großer subjektiver Abhängigkeit nur zur Mittelwertberechnung herangezogen werden; eine weitere statistische Auswertung erfolgte nicht.

Die Altersverteilung unserer Probanden, welche sämtlich in der Röntgenabteilung der medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München untersucht wurden, zeigt einen Altersgipfel um das 5. Lebensjahrzehnt, wobei der Mittelwert bei Frauen bei 47,0 und bei den Männern bei 52,1 Jahren liegt.

Insgesamt setzte sich unser Kollektiv aus 42 Frauen (63 %) und 25 Männern (37 %) zusammen.

Die Einteilung in die Gruppen I bis III erfolgte entsprechend der Abnahme der Boluswanderungsgeschwindigkeit; die Kontrollgruppe entsprach etwa einem Normalkollektiv mit normaler Wanderungsgeschwindigkeit.

Die Einteilungskriterien wurden gewählt aufgrund von Angaben in der Literatur und Meßergebnissen aus der Röntgenabteilung der medizinischen Klinik Innenstadt.

Als statistisch ergiebigster Parameter erwies sich die Größe der reaktiven Hyperämie (ml/100g/s). Bereits zu Beginn der Beobachtungszeit lagen deutlich voneinander unterschiedliche Mittelwerte vor. Dabei war eine abfallende Tendenz von Gruppe I zu Gruppe III zu verzeichnen; Gruppe IV wies den größten Wert auf. Die Gruppen I bis III, welche die Testsubstanz erhielten, zeigten eine deutliche Verbesserung der Hyperämie, und zwar umso ausgeprägter, je eingeschränkter diese zu Beginn war, während sich bei der Kontroll- und den Placebo-Gruppen nichts änderte. Die anderen drei Meßparameter ließen keine so deutliche Aussage zu; dies gilt sowohl für die Einteilung in Gruppen und deren Unterschiede als auch für die Unterschiede im Verlauf der Behandlung.

Besonders deutlich zeigt sich dies, wenn man in Abhängigkeit von der Boluswanderungsgeschwindigkeit die schlechtere Extremität auswählt: Hierbei lassen sich keine beweisbaren Aussagen hinsichtlich der Wirkung der Testsubstanz machen.

Wählt man jedoch die schlechtere Extremität hinsichtlich der Größe der reaktiven Hyperämie, so zeigt sich in den Vero-Gruppen eine deutliche, nachweisbare Verbesserung, und zwar umso ausgeprägter bei denjenigen Patienten, bei denen die reaktive Hyperämie anfänglich am deutlichsten eingeschränkt war.

Nebenwirkungen, die von den Patienten geschildert wurden, fielen quantitativ so gering aus, daß eine statistische Aufschlüsselung nicht möglich war.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die Größe der reaktiven Hyperämie der am besten geeignete Meßparameter ist, um bei Patienten mit venöser Insuffizienz den Grad der Schädigung zahlenmäßig zu erfassen.

Die ^{133}Xe -Muskelclearance erweist sich dabei als reproduzierbares, aussagekräftiges, den Patienten wenig alterierendes und ungefährliches Meßverfahren.

10 Literaturverzeichnis

- 1 ABRAMS, M.E., D.J. BARKER u. W.H.J. BUTTERFIELD :
The effect of reserpine, noradrenalin and adrenalin on
reaktive hyperämia in the human forearm.
Clin. Sci. 29, 565-574 (1965)
- 2 AMERY, A., H. BOSSAERT u. H. VERSTAETE :
Muscle blood flow in normal and hypertensive subjects.
Americ. Heart J. Vol. 78, No. 2 (1969)
- 3 BOLLINGER, A. :
Durchblutungsmessungen in der klinischen Angiologie.
Series Angiologica, BD. IV. Huber, Bern 1969
- 4 BROWNLEE, G :
The use and abuse of vaso dilator drugs.
Angiologie 17, 186 (1966)
- 5 CONN, H.D.Jr. :
Equilibrium distribution of radioxenon in tissue:
Xenonhaemoglobin association curve.
J. appl. Physiol. 16, 1065 (1961)
- 6 DAHN, I. :
On clinical use of venous occlusion plethysmography of calf.
Acta chir. Scand. 130, 42 (1965)
- 7 EHRINGER, H., H. DENCK u. E. DEUTSCH :
Quantitative Durchblutungsmessung zur Objektivierung des
Therapieerfolges nach Gefäßoperationen.
Dtsch. med. Wschr. 92, 600 (1967)
- 8 FRAITZL, J.J. :
133-Xenon-Muskelclearance als Prüfparameter für die Wirkung
von Angiopharmaka, dargestellt an der Durchblutungsmessung
der unteren Extremität. Inaug. Dissertation
München, 1971

- 9 GOLENHOFEN, K. u. G. HILDEBRANDT :
Die Reaktion der menschlichen Muskelgefäße auf Durchblutungs-
drosselung.
Pflügers Arch. ges. Physiologie 216, 492 (1957)
- 10 GOODMAN, L.S., A. GILMAN :
The pharmacological basis of therapeutics.
The Max Millan Co., New York (1966)
- 11 GOTTSTEIN, U., R. FELIX, H.D. FLAD, J. SEDLMEYER :
Untersuchungen zur Wirkung von Nikotinsäure und Adenosin
monophosphat auf Haut- und Muskeldurchblutung von Gefäßge-
sunden und Kranken mit peripheren Durchblutungsstörungen.
Zeitschr. Kreislaufforschung 55, 970 (1966)
- 12 HENGST, W. u. M. KALTENBACH :
Vergleichende Untersuchungen über positive und negative Arbeit
mittels der Xenonclearance.
Zeitschr. für Kreislaufforschung 57, 825 (1968)
- 13 HILLESTADT, L.K. :
The peripheral blood flow intermittens claudication.V.
Plethysmography studies: the significance of the calf blood
flow at rest and in response to timed arrest of circulation.
Acta med. scand. 174, 23 (1963)
- 14 KAMPIK, E. :
Über Differenzierungsmöglichkeiten der arteriellen Verschluss-
krankheit mit der Xenon-133-Muskelclearance.
Inaug.-Diss., Mainz 1972
- 15 KETY, S.S. :
The theory and applications of the exchange of inert gases
at the lungs and tissues.
Pharmacolog. Rev. 3, 1 (1951)

- 16 KLEMM, J. :
Besitzt die 133-Xenon-Clearance-Methode zur Muskeldurchblutungsbestimmung klinische Routinereife;
In: Radionuklide in Kreislaufforschung und Kreislaufdiagnostik.
5. Jahrestagung der Gesellsch. f. Nuclearmedizin in Wien, 1967
- 17 KLEMM, J., H. LUDWIG :
Die Xenonclearance bei venös gestauten Extremitäten und der Einfluß von O- β -(hydroxy-äthyl-)rutosid.
In: Diagnostik mit Isotopen bei arteriellen und venösen Durchblutungsstörungen der Extremitäten.
Verlag Hans Huber Bern, Stuttgart, Wien 1973
- 18 KLEMM, J. :
Das Problem des Normalwertes bei der 133-Xenonmuskelclearance.
10.int.Ges.Nuclearmed. Freiburg, Sept. 1972, 36 (Abstract.)
- 19 KLEMM, J. :
Ein Beitrag zur Behandlung der Haut- und Schleimhautreaktionen bei therapeutischer Teilkörperbestrahlung in der Megavolttherapie.
Strahlentherapie 125, 536 - 547 (1969)
- 20 KUHLMANN, J.E. :
Die 133-Xenon-Muskelclearance als Prüfparameter in der Diagnostik peripherer diabetischer Angiopathien.
Inaug. Diss., München, 1980
- 21 LASSEN, N.A. :
Muscle blood flow in normal men and in patients with intermittent claudication, evaluated by simultaneous 133-Xenon and 24-Natrium-Clearance.
J.Clin.Invest. 43, 1805 (1964)
- 22 LASSEN, N.A., J. LINDBERG u. O. MUNCK :
Measurement of blood flow through the skeletal muscle by intramuscular injektion of 133-Xenon.
Lancet 1, 686 (1964)

- 23 LASSEN, N.A., J. LINDBERG u. J. DAHN :
Validity of the 133-Xenon-Method for measurement of muscle blood flow, evaluated by simultaneous venous occlusion plethysmography: observations in the calf of normal men and in patients with occlusive vascular disease.
Circ.Rs. 16, 187 (1965)
- 24 LINDBERG, J.F. :
Leg muscle blood flow measured with 133-Xenon after ischemic periods and after muscular exercise performed during ischemia.
Clin.Sci. 30,399 (1966)
- 25 LINDBERG, J.F. :
Diagnostic application of the 133-Xenon-Method in peripheral arterial disease.
Scand.J.Clin.Laborat.Invest. 17, 589 (1965)
- 26 MAUBACH, P. :
Zur Geschwindigkeit des venösen Rückstroms aus der unteren Extremität bei Gesunden und Venenkranken.
Inaug.Diss., Giessen, 1972
- 27 PABST, H.W. :
Isotopenstudien zur quantitativen Erfassung von Extremitäten und Organdurchblutung.
In: Nuklearmedizin (Entwicklung, Methoden, Ergebnisse), Hrsg.C.Winkler Akadem.Verlag, Bonn, 1967
- 28 PABST, H.W. u. AUER, R. :
Isotopenuntersuchungen über die Regulation der peripheren Durchblutung in Abhängigkeit vom Alter.
Verh.dtsch.Ges.Kreisl.Forsch. 24.Tagg., 278 (1958)
- 29 PABST, H.W. :
Diagnostik peripherer Durchblutungsstörungen und ihre Verlaufskontrolle in der physikalischen Therapie.
Arch.phys.Ther. 49 (1961)

- 30 PABST, H.W. :
Isotopenmethoden zur Untersuchung der peripheren Zirkulation.
Ärztl.Forsch. 5, 265 (1963)
- 31 PABST, H.W. :
Methoden und Ergebnisse des Studiums der peripheren Zirkulation mit radioaktiven Isotopen.
Strahlentherapie 102, 600 (1957)
- 32 PECHARTSCHEK, W.D. :
Die 133-Xenon-Muskelclearance.
Inaug. Diss. München, 1969
- 33 PFLEGHAR, F. :
Untersuchungen über die Verwendbarkeit der 133-Xenon-Muskelclearance in der angiologischen Diagnostik.
Inaug.Diss. München, 1969
- 34 RIEKERT, H. :
Die Hämodynamik des venösen Rückflusses aus der unteren Extremität. Ein Beitrag zur Methodik und Physiologie.
Arch.Kreislauff. 62, 293 (1970)
- 35 RUFF, M. :
Die 133-Xenon-Muskelclearance als Prüfparameter für die Erfolgsbeurteilung gefäßchirurgischer Eingriffe.
Inaug.Diss. München, 1972
- 36 SAMEK, L. u. K. BAKOS :
Der Einfluß des Valsalvaschen Pressversuches auf den venösen Rückstrom aus den Beinen.
Z.Kreislauff. 58, 289 (1969)
- 37 SCHMID-SCHÖNBEIN, H. et al.
Effect of O- β -Hydroxyethyl-rutoside on the microrheology of human blood under defined flow conditions.
Vasa 4, 263 - 270 (1975)

- 38 SCHOOP, W. :
Diagnostik mit Isotopen bei arteriellen und venösen
Durchblutungsstörungen der Extremitäten.
Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 1973
- 39 STRANDELL, T.G. u. S. WAHREN :
Circulation of the calf at rest, after arterial occlusion
and after exercise in patients with intermittent claudication.
Acta med. Scand. 173, 99 (1963)
- 40 TSCHOPP, M. et al :
Wirkung von 0 - β - Hydroxyethyl-rutoside auf die
Retinadurchblutung bei Diabetis mellitus.
Diabetologia, 6, 475 - 481 (1970)
- 41 TÖNNESEN, K.H. :
Blood flow through muscle during rhythmic contraction
measured by 133 -Xenon.
Scand. J.Clin.Laborat. Invest. 16, 646 (1964)
- 42 ZEITLER, E. :
Modifizierte Untersuchungstechnik zur simultanen Funktions-
beurteilung von Gefäßen und Lunge mit Xe-133.
Inh. Radioisotope in Pharmakinetik und klinischer Biochemie,
155, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart 1970
- 43 ZEITLER, E. :
Diagnostik mit Isotopen bei arteriellen und venösen Durch-
blutungsstörungen der unteren Extremitäten.
Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 1973
- 44 ZERKOWITZ, A.; G. HOPPE u. G. BUBLITZ :
Untersuchungen zur Wirksamkeit gefäßaktiver Medikamente
mit der 133 -Xenon-Muskel-Clearance.
D.Med. Welt, 32 (1969)

GRÖSSE DER HYPERXIMIE

=====

GRUPPE 1				GRUPPE 2				GRUPPE 3			
Code	rechts links	vor Behandlung	nach Behandlung	Code	rechts links	vor Behandlung	nach Behandlung	Code	rechts links	vor Behandlung	nach Behandlung
1	re	18.50	19.20	1	re	23.40	28.40	1	re	14.46	15.28
	li	22.50	21.50		li	35.90	36.60		li	16.66	16.90
2	re	10.30	13.93	2	re	16.30	18.40	2	re	19.36	21.04
	li	18.00	21.50		li	14.90	15.50		li	13.20	21.05
3	re	25.10	31.50	3	re	10.73	9.10	3	re	6.50	7.20
	li	19.90	27.90		li	9.31	9.30		li	19.90	21.30
4	re	45.80	48.80	4	re	40.50	40.90	4	re	14.40	14.21
	li	48.70	49.20		li	40.70	40.10		li	17.80	23.09
5	re	13.94	14.15	5	re	12.10	13.00	5	re	18.02	21.80
	li	12.78	12.60		li	16.30	16.13		li	10.42	12.80
6	re	26.70	31.20	6	re	39.20	50.10	6	re	33.50	38.25
	li	39.10	44.90		li	40.80	50.20		li	23.30	32.86
7	re	22.41	25.30	7	re	34.70	35.20	7	re	12.60	9.51
	li	26.55	28.40		li	40.50	40.30		li	8.90	6.65
8	re	33.50	32.80	8	re	7.95	10.33	8	re	14.99	26.30
	li	34.20	33.90		li	0.00	0.00		li	9.80	17.90
9	re	14.99	26.30	9	re	22.80	21.30	9	re	23.77	22.27
	li	9.80	17.90		li	28.20	25.40		li	15.60	16.89
10	re	20.90	22.80	10	re	9.51	9.90	10	re	11.40	12.30
	li	28.80	28.20		li	6.65	5.60		li	19.80	20.70
11	re	31.50	32.20	11	re	34.03	35.00	11	re	21.20	20.50
	li	27.90	28.60		li	35.02	35.00		li	23.00	23.90
12	re	24.10	23.00	12	re	27.40	27.90	12	re	23.90	27.40
	li	24.70	23.10		li	23.70	22.50		li	21.60	26.80
13	re	23.81	25.10	13	re	13.20	12.40	13	re	39.80	34.99
	li	16.62	19.30		li	14.70	14.50		li	38.40	40.69
14	re	24.40	26.30	14	re	16.50	17.80	14	re	14.50	17.53
	li	27.50	27.00		li	19.00	19.20		li	32.00	32.44
15	re	14.90	16.30	15	re	15.01	19.25	15	re	20.30	17.19
	li	18.50	20.30		li	11.22	18.59		li	14.90	13.45
16	re	19.50	20.00	16	re	37.20	40.80	16	re	21.20	21.99
	li	23.40	23.00		li	20.90	21.30		li	15.60	15.37
17	re	10.50	12.88	17	re	15.79	26.70	17	re	11.40	12.50
	li	10.60	10.24		li	18.91	25.30		li	12.70	13.60
18	re	14.70	13.70	18	re	29.37	28.20	18	re	10.40	12.30
	li	21.80	14.80		li	42.13	39.10		li	16.70	17.50
19	re	19.22	17.69	19	re	48.20	42.30	19	re	15.00	26.30
	li	12.63	17.99		li	33.60	32.40		li	9.80	17.90
20	re	12.42	12.00	20	re	54.00	64.80				
	li	13.57	12.00		li	69.20	85.10				

GRUPPE 4

Code	rechts links	vor Behandlung	nach Behandlung
1	re	20.80	22.80
	li	83.30	83.50
2	re	28.30	29.40
	li	28.40	29.80
3	re	19.20	18.80
	li	26.40	27.70
4	re	22.20	23.22
	li	16.00	18.22
5	re	13.40	13.50
	li	25.70	26.10
6	re	16.60	14.41
	li	11.20	12.16
7	re	42.40	47.80
	li	41.20	39.60
8	re	26.77	28.80
	li	25.37	25.90
9	re	14.10	15.60
	li	36.80	33.60

RUHEDURCHBLUTUNG NACH HYPERXIMIE =====

GRUPPE 1				GRUPPE 2				GRUPPE 3			
Code	rechts vor nach			Code	rechts vor nach			Code	rechts vor nach		
	links	Behandlung			links	Behandlung			links	Behandlung	
1	re	0.50	0.50	1	re	1.15	3.15	1	re	1.07	1.36
	li	3.60	3.90		li	1.29	3.62		li	2.24	2.14
2	re	0.54	0.00	2	re	3.50	3.90	2	re	3.74	1.24
	li	2.70	0.00		li	3.00	4.30		li	5.18	1.61
3	re	1.10	1.84	3	re	2.43	2.30	3	re	1.42	1.50
	li	1.63	0.94		li	1.55	1.80		li	3.50	3.50
4	re	4.57	5.90	4	re	2.20	2.30	4	re	3.51	4.05
	li	4.82	3.40		li	3.50	3.00		li	5.30	2.37
5	re	2.78	2.37	5	re	2.08	2.20	5	re	1.36	2.20
	li	2.18	3.91		li	7.00	6.50		li	0.67	1.40
6	re	1.31	2.02	6	re	2.20	3.30	6	re	2.05	2.02
	li	1.77	6.66		li	2.60	3.40		li	2.98	2.50
7	re	0.79	3.00	7	re	3.50	3.90	7	re	0.72	0.92
	li	1.27	3.41		li	6.50	4.50		li	1.45	1.50
8	re	3.26	3.30	8	re	1.57	7.89	8	re	1.43	3.30
	li	3.84	3.60		li	0.00	0.00		li	2.64	4.90
9	re	1.43	3.30	9	re	3.02	3.00	9	re	3.87	4.25
	li	2.64	4.90		li	2.66	2.40		li	3.28	3.29
10	re	4.64	3.02	10	re	0.92	0.90	10	re	2.55	3.30
	li	5.53	2.66		li	1.50	2.50		li	2.10	2.80
11	re	1.80	1.90	11	re	2.99	2.80	11	re	2.48	4.94
	li	0.95	1.20		li	3.25	3.10		li	1.83	4.07
12	re	2.02	4.14	12	re	2.00	1.79	12	re	3.70	1.83
	li	6.66	9.40		li	1.50	1.80		li	3.30	3.80
13	re	4.18	3.80	13	re	1.90	1.87	13	re	0.00	0.00
	li	7.06	5.40		li	2.00	2.12		li	0.00	0.00
14	re	3.35	4.04	14	re	3.81	1.40	14	re	2.00	4.21
	li	1.04	1.77		li	2.35	2.28		li	0.00	1.85
15	re	1.20	2.20	15	re	2.66	1.52	15	re	3.47	4.51
	li	1.90	2.50		li	1.50	3.33		li	1.44	1.88
16	re	5.10	5.00	16	re	9.83	10.70	16	re	3.20	1.15
	li	2.20	2.10		li	7.44	1.41		li	2.20	2.20
17	re	1.80	2.50	17	re	3.59	2.26	17	re	6.80	7.40
	li	0.80	2.80		li	2.62	3.41		li	2.10	1.00
18	re	3.00	3.00	18	re	4.15	3.60	18	re	4.07	5.30
	li	3.50	3.20		li	8.71	9.70		li	4.90	4.80
19	re	1.77	4.37	19	re	12.70	3.40	19	re	1.43	3.30
	li	1.93	2.04		li	11.10	2.60		li	2.64	4.90
20	re	2.37	7.40	20	re	2.81	9.70				
	li	0.97	1.30		li	3.70	15.00				

GRUPPE 4			
Code	rechts vor nach		
	links	Behandlung	
1	re	3.90	3.80
	li	8.20	7.90
2	re	3.25	2.17
	li	1.90	3.39
3	re	3.90	3.80
	li	4.50	4.50
4	re	2.68	4.37
	li	2.78	3.57
5	re	3.25	3.10
	li	2.05	2.00
6	re	3.21	2.57
	li	3.01	1.38
7	re	3.80	5.00
	li	6.70	6.10
8	re	7.53	7.60
	li	10.11	9.80
9	re	2.19	2.80
	li	1.73	2.40

RUHEDURCHBLUTUNG VOR HYPERÄMIE

GRUPPE 1				GRUPPE 2				GRUPPE 3			
Code	rechts links	vor Behandlung	nach	Code	rechts links	vor Behandlung	nach	Code	rechts links	vor Behandlung	nach
1	re	1.20	1.15	1	re	1.22	1.39	1	re	1.34	1.41
	li	5.10	4.50		li	1.04	1.72		li	1.61	2.66
2	re	0.82	0.00	2	re	2.40	2.80	2	re	2.04	1.14
	li	1.75	0.00		li	2.90	3.50		li	1.55	2.38
3	re	1.54	2.57	3	re	0.77	1.75	3	re	2.26	2.80
	li	1.86	1.45		li	2.19	2.20		li	2.74	3.10
4	re	3.34	1.50	4	re	2.20	2.30	4	re	2.13	1.88
	li	4.57	2.20		li	3.30	3.00		li	2.50	3.02
5	re	0.91	2.15	5	re	1.27	1.30	5	re	0.85	0.90
	li	1.13	2.39		li	1.27	1.30		li	1.93	1.90
6	re	1.75	3.79	6	re	1.90	1.10	6	re	1.30	1.05
	li	2.02	4.49		li	1.10	1.10		li	3.10	1.08
7	re	0.79	1.48	7	re	2.20	2.20	7	re	1.20	0.97
	li	0.82	1.54		li	2.70	2.90		li	0.70	1.62
8	re	1.57	1.62	8	re	0.98	1.57	8	re	1.35	1.00
	li	1.45	1.53		li	0.00	0.00		li	1.31	1.04
9	re	1.35	1.00	9	re	2.68	2.50	9	re	2.56	2.23
	li	1.31	1.04		li	1.58	1.70		li	2.71	2.63
10	re	1.10	2.68	10	re	0.97	1.20	10	re	1.19	1.50
	li	0.73	1.58		li	1.02	1.80		li	2.04	1.97
11	re	2.60	2.30	11	re	0.97	1.00	11	re	1.36	2.07
	li	1.50	1.30		li	0.97	1.00		li	2.96	1.31
12	re	3.79	2.80	12	re	3.20	3.00	12	re	1.80	3.18
	li	4.49	1.24		li	4.40	4.50		li	2.10	1.64
13	re	3.93	3.40	13	re	1.60	1.60	13	re	4.85	3.37
	li	2.03	2.00		li	0.60	0.90		li	1.93	6.46
14	re	2.03	2.98	14	re	2.00	0.68	14	re	2.00	0.72
	li	2.80	2.80		li	1.90	1.30		li	0.00	1.37
15	re	1.30	1.80	15	re	0.29	1.12	15	re	1.18	1.10
	li	2.80	2.90		li	2.07	2.98		li	0.60	0.74
16	re	2.40	2.70	16	re	2.45	3.19	16	re	1.34	1.90
	li	3.50	2.40		li	2.49	1.90		li	1.51	2.50
17	re	3.40	2.50	17	re	1.58	1.49	17	re	2.60	2.20
	li	3.20	1.16		li	1.53	2.80		li	2.50	2.70
18	re	3.90	3.40	18	re	2.43	3.70	18	re	4.66	4.70
	li	3.10	2.80		li	2.22	4.20		li	4.90	3.90
19	re	1.57	2.28	19	re	4.30	4.60	19	re	1.35	1.00
	li	1.94	1.28		li	3.10	4.90		li	1.31	1.04
20	re	2.23	2.30	20	re	1.42	4.00				
	li	2.74	2.70		li	2.40	4.30				

GRUPPE 4			
Code	rechts links	vor Behandlung	nach
1	re	2.10	2.00
	li	7.90	7.90
2	re	1.93	4.18
	li	1.90	5.40
3	re	1.50	1.50
	li	1.80	1.80
4	re	1.31	2.48
	li	3.35	4.09
5	re	2.22	2.30
	li	1.78	1.90
6	re	1.33	0.87
	li	0.59	1.98
7	re	1.17	2.30
	li	0.86	2.80
8	re	1.64	1.67
	li	1.67	1.67
9	re	1.42	1.24
	li	1.46	1.37

DAUER DER HYPERXIMIE =====

GRUPPE 1				GRUPPE 2				GRUPPE 3			
Code	rechts links	vor Behandlung	nach Behandlung	Code	rechts links	vor Behandlung	nach Behandlung	Code	rechts links	vor Behandlung	nach Behandlung
1	re	165	125	1	re	186	260	1	re	110	268
	li	180	160		li	236	270		li	100	260
2	re	200	169	2	re	148	228	2	re	190	114
	li	230	288		li	140	196		li	176	88
3	re	210	150	3	re	89	66	3	re	160	140
	li	220	155		li	88	94		li	140	130
4	re	190	160	4	re	235	236	4	re	125	370
	li	190	155		li	115	122		li	192	123
5	re	274	222	5	re	245	286	5	re	232	220
	li	403	192		li	360	406		li	194	186
6	re	140	260	6	re	363	304	6	re	130	178
	li	133	248		li	180	183		li	130	140
7	re	86	64	7	re	65	230	7	re	110	180
	li	63	123		li	50	258		li	200	178
8	re	134	130	8	re	260	233	8	re	118	140
	li	120	128		li	00	00		li	149	88
9	re	118	140	9	re	140	163	9	re	205	123
	li	149	88		li	177	177		li	143	108
10	re	261	140	10	re	180	180	10	re	118	147
	li	220	177		li	125	128		li	130	183
11	re	150	154	11	re	146	146	11	re	110	100
	li	155	161		li	150	150		li	210	95
12	re	260	372	12	re	302	251	12	re	196	236
	li	248	220		li	244	196		li	232	320
13	re	282	208	13	re	163	80	13	re	205	220
	li	275	220		li	108	66		li	290	130
14	re	182	226	14	re	220	204	14	re	150	84
	li	192	180		li	180	160		li	70	93
15	re	236	170	15	re	145	148	15	re	220	160
	li	86	90		li	70	150		li	215	145
16	re	115	110	16	re	72	200	16	re	190	125
	li	146	130		li	56	105		li	158	140
17	re	65	70	17	re	130	122	17	re	115	110
	li	150	60		li	88	138		li	135	120
18	re	80	102	18	re	185	178	18	re	98	106
	li	92	118		li	130	132		li	75	92
19	re	87	130	19	re	118	132	19	re	118	140
	li	100	100		li	138	144		li	149	88
20	re	110	118	20	re	100	105				
	li	120	140		li	102	140				

GRUPPE 4

Code	rechts links	vor Behandlung	nach Behandlung
1	re	366	378
	li	253	260
2	re	103	65
	li	110	100
3	re	116	130
	li	130	142
4	re	132	127
	li	130	148
5	re	158	130
	li	143	150
6	re	190	255
	li	86	90
7	re	140	140
	li	145	280
8	re	302	310
	li	358	355
9	re	107	102
	li	125	100

L E B E N S L A U F

Am 17. Dezember 1958 wurde ich in München als Tochter des Filmproduzenten Hans Pflüger und seiner Ehefrau Anna, geb. Bernardi, geboren.

Von 1965 bis 1969 besuchte ich die Volksschule in München, ab 1969 das humanistische Maximilian-Gymnasium. 1974 wechselte ich auf das neusprachliche Theresiengymnasium und erhielt 1978 das Reifezeugnis.

1980 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität.

1982 bestand ich das Physikum, 1983 das erste, 1985 das zweite und 1986 das dritte Staatsexamen.

Francesca Pflüger

